

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N^o
539

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yvan Augustin CARGNELUTTI

7 décembre 1929, Mont Saint-Aignan (S.-M.)

Présentée et soutenue publiquement le 1959

Etude de la Persistance
de l'efficacité thérapeutique
de la

VITAMINE B 12
dans l'anémie pernicieuse

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

L'Éditeur :

L'Auteur :

40, rue Percière - ROUEN (Seine-Maritime)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Yvan Augustin CARGNELUTTI

7 décembre 1929, Mont Saint-Aignan (S.-M.)

Présentée et soutenue publiquement le.....1959

Etude de la Persistance
de l'efficacité thérapeutique
de la

VITAMINE B 12
dans l'anémie pernicieuse



Président : M. Jean BERNARD, Professeur

L'Éditeur :

L'Auteur :

40, rue Percière - ROUEN (Seine-Maritime)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550417_0046

: 15.1.1959 :

PROFESSEURS HONOTAIRES :

CHABROL (E.)	CHAMPY (C.),	CHEVALLIER (P.)	BULLIARD (H.),	CADENAT (F.),
CASTINEL (P.)	GUILLAIN (G.)	HALPHEN (E.)	DEBRE (R.)	DONZELOT (E.)
HEUYER (G.)	LANTUEJOUL (P.)	LAROCHE (G.)	HARVIER (P.)	HAZARD (R.)
LHERMITTE (J.)	LIAN (C.),	LOEPER (M.)	LAUBRY (C.)	LEVY-SOLAL (E.)
MOCQUOT (P.)	MONDOR (H.)	MONOD (R.)	MARION (G.)	MATHIEU (P.)
OLIVIER (E.)	RICHET (C.)	STROHL (A.)	MOREAU (R.)	MULON (P.)
			TANON (L.)	VELTER (E.)

DOYEN Léon BINET,
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. PROFESSEURS

MM.

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie (chaire à titre personnel)		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst.G.ROUSSY)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
	(Beaujon)	SICARD (A.)
	(Cochin)	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu)	MENEGAUX (G.)
	(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)...		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St.Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).		MOLLARET (P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste. Anne)		DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		ALAJOUANINE T.
	(Broussais)	 GENNES (L.de)
	(Cochin)	 JUSTIN-BESANCON L.
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu)	 BARIETY M.
	(Lariboisière)	 SOULIE P.
	(Pitié)	 DREYFUS G.
	(St. Antoine)	 KOURILSKY R.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY C.
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT M.
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		PETIT-DUTAILLIS D.
	(Baudelocque)	 LACOMME M.
Clinique obstétricales ...	(Port-Royal)	 N....
	(Tarnier)	 VARANGOT J.
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY M.
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE J.
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)		BERNARD E.
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX L.
Clinique de puériculture (St. Vincent-de-Paul)		LELONG M.
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE F.
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME M.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE J.
Clinique thérapeutique médicale (St. Antoine)		LEMAIRE A.
Clinique urologique (Cochin)		FEY B.
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO A.
Embryologie		GIROUD A.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N....
Histologie		VERNE J.
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS M.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN R.
Hygiène et Médecine préventive		JOANNON P.
Médecine du travail		DESOILLE H.
Médecine légale		PIEDELIEVRE R.
Parasitologie		GALLIARD H.
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE R.
Pathologie chirurgicale		LAVIER G.
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE J.
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P)
Pathologie médicale		N....
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN R.
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL J.
Physiologie		BINET L.
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARCETON B.
Physique médicale		DOGNON A.
Radiologie médicale		DESGREZ H.
Technique chirurgicale		PATEL J.
Thérapeutique		DROUET G.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGESET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL (G.) (COUINAUD (C.) (OLIVIER (G.)	Hygiène .	(BOYER (J.), pr.s.ch. (CORRE-HURST (Mme.L.)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS (Melle.P) pr.s.ch. (BUSSE (F.) (GOUYGOU (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.)	Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Anesthésio- logie.	VOURC'H (G.)	Médecine légale	(DEROBER (L.) pr.s.ch. (HADENGUE A. (FOURNIER E. (GUENIOT M.
Bactériologie	(NEVOT (A.) pr. s.ch. (BARBIER (P.) (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.)	Médecine du travail.	ALDAHARY C.
Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) pr.s.ch. (POLONOSKI (J.) m.conf. (SCHAPIRA (G.) m.conf.	Neuro- chirurgie	DAVID M.
Biologie médicale....	BOURLIERE (F) m.conf.	Neurologie	LHERMITTE F.
Carcinologie	(DENOIX (P.) (MATHE (G.)	Obstétrique	(GRANJON A. (HERVET E. (LE LORIER G. (MORIN P. (MUSSET R. (ROBEY M. (THOYER-ROZAT J.
Dermato- syphilogra- phie.	((DUPERRAT (B.) (	Ophthalmologie	(BREGEAT P. (SARAUX H.
Electro- Radiologie	(LEDOUX-LEBARD (G.)	Orthopédie	(JUDET R. (RAMADIER J.
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Oto-rhino- Laryngologie ..	DEBAIN J.
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.)	Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch. (CHABAUD A.
Histologie	(COUJARD (R.) pr.s.ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		

MM.

(BARCAT J.
(BINET J.P
(CUCHOIX J.
(CHATELIN C.L
(DUBOST Ch.
(DUBOST Cl.
(FAUREL J.
(FLADEAU F.
(GERMAIN A.
(LAURENCE (G.) agr.per.
(LORTAT-JACOB J.L
(LOYGUE J.
(MERCADIER
(PERROTIN J.
(ROBERT H.
(THOMERET G.

Patholo-
gie exo-
tique ... SCHNEIDER J.

Patholo- (CROSNIER J.
gie expé- (HARTMANN L.
rimentale (LOEPER J.
(MAURICE J.
(PLAS F.
(RICHEL G.

(AUSSANNAIRE M.
(BOUR H.
(BOUVIER J.
(BOUVRAIN Y.
(BRICAIRE H.
(BRISSAUD H.
(BROCARD H.
(BUGE A.
(CASTAIGNE (P.) m. conf.
(CATINAT J.
(CONTAMIN F.
(COURY C.
(FREZAL J.
(HOUSSET E.
(LAROCHE (Cl.)
(LESOBRE R.
(MACREZ C.
(NICK J.
(PEQUIGNOT (H) m.conf.
(ROYER P.
(WOLFROMM R.

Patholo-
gie médi-
cale.

MM.

4.

(JOSEPH R.
(MANDE R.
Pédiatrie- (MOZZICONACCI P.
Puériculture (POLONOVSKI C.
(ROSSIER A.

(LEVY (Melle.J) pr.s.ch.
Pharmacologie (BOISSIER J.
(LECHAT P.

(PARROT (J.) pr.s.ch.
Physiologie (DEJOURS (P.)

Physique
médicale GOUGEROT

Pneumo -
phtisiologie KREIS B.

Psychiatrie PICHOT P.

Psychiatrie
infantile..... DUCHE D.

Rhumatologie DELBARRE F.

(CERNEA P.
Stomatologie (CHAPUT (Mme.A.)m.c.ar.
(GRELLET M.

(CHASSAGNE P.
Thérapeutique (LAMOTTE M.

Urologie QUENU L.)

.....

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.			MM.
Clinique chirurgica- le.	(ADOULKER P.	Clinique neuro-rhumato-	
	(AMELINE A.	logique	SEZE (s.de)
	(HUGUIER J.		
	(LEGER L.		(GRASSET J.
	(OLIVIER C.	Clinique obstétricale.....	(LEPAGE F.
	(PADOVANI P.		(MAYER M.
	(POILLEUX F.		(MERGER R.
	(ROUX M.		(RAVINA J.
	(VERNE J.M.		
Clinique médicale..	(HAGUENEAU (J.)pr.s.ch.	Clinique ophtalmologique..	(DESVIGNES P.
	(BOUDIN G.		(OFFRET G.
	(CONTE M.	Clinique oto-rhino-	
	(DOMART A.	laryngologique.....	MADURO R.
	(MILLIEZ P.	Clinique pédiatrique et	
	(PERRAULT M.	puériculture	LAPLANE R.
	(RAMBERT P.	Clinique psychiatrique....	BARUK H.
	(THIEFFRY (S.)	Clinique urologique	KUSS R.
	(TURIAT J.		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES

UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Secrétaires (Madame BEURLAND (H.)
 (Mademoiselle CHAINTREUIL (G.)
 (Mademoiselle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction de
 la Bibliothèque. M. le Docteur HAHN (A.)

.....

	(Madame CONTET J.
Bibliothécaires	(Mademoiselle LAURENT H.
	(Mademoiselle LE NOIR G.
	(Mademoiselle QUIEVREUX E.

----- Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS ET A MES FRERES

A MA FEMME

A MES FILS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Jean B E R N A R D

Médecin des Hôpitaux

Professeur de cancérologie médicale
et sociale

pour le grand honneur qu'il nous fait
en acceptant la présidence de cette thèse.

Avec l'expression de toute notre gra-
titude et de notre profond respect.-

--- A Monsieur le Professeur

E. A R O N

Directeur de l'Ecole de Médecine de TOURS

Chef de Service à l'Hôpital BRETONNEAU,

qui nous a communiqué le sujet et les
éléments de cette thèse.

En témoignage de notre profonde recon-
naissance et de notre admiration.-

A MES MAÎTRES ET PROFESSEURS

de la Faculté de Médecine de PARIS
et de l'Ecole de Médecine de ROUEN

POUR LEUR PRÉCIEUX ENSEIGNEMENT.

A mes Instituteurs, Madame et Monsieur F A C H E

A Monsieur le Docteur Maxime M A G N I A U X

auxquels je dois mon orientation
vers la profession médicale.

CONTRIBUTION CLINIQUE A L'ETUDE DE LA PERSISTANCE
DE L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE DE LA VITAMINE B I2,
DANS L'ANEMIE PERNICIEUSE.

-:-:-:-:-

Dans le présent travail, nous avons rappelé :

- dans un premier chapitre l'histoire de l' ANEMIE PERNICIEUSE,
- dans un second chapitre les symptômes cliniques, le syndrome hémato-
logique et les épreuves de diagnostic de cette affection,
- dans un troisième chapitre, nous passons en revue l'évolution de la
thérapeutique de la maladie de BIERMER qui aboutit à la vitaminothé-
rapie B I2.
- Ce sont les modalités du traitement actuel que nous étudions dans le
chapitre suivant.
- Enfin, à l'appui de deux observations caractéristiques, nous prouvons
la persistance de l'effet thérapeutique pendant 4 et 5 années.

-O-

...



P R E A M B U L E H I S T O R I Q U E



Le parrainage de l'anémie pernicieuse est différent suivant les contrées. Dans les pays de langue anglaise, cette affection porte en effet le nom d' "Anémie d'ADDISON". Le célèbre médecin anglais en aurait fait, en 1849, une description princeps - En France, l'anémie pernicieuse est dénommée "Maladie de BIERMER" du nom du médecin allemand - alors professeur à Zurich - qui lui consacra d'importants travaux entre 1868 et 1872 - En réalité, il est aussi inexact d'attribuer à ADDISON qu'à BIERMER la paternité de cette maladie.

ADDISON rattache l'anémie à une lésion des surrénales, à l'instar de la maladie bronzée qu'il avait antérieurement décrite.

BIERMER ne vit que les lésions cardiovasculaires associées à l'anémie : dégénérescence graisseuse et hémorragies.

Les mérites de COMBE (1824), FLINT (1860) et surtout de FENWICK (1870 et 1877) paraissent singulièrement plus valables. Les textes originaux des deux premiers sont cités par CASTLE (1953) : COMBE remarque à l'autopsie de son malade que l'appareil digestif est "ferme et transparent" et estime probable que l'origine de l'anémie soit un "désordre de l'appareil digestif". FLINT porte son étude "sur la dégénérescence des tubes glandulaires de l'estomac", sur la possibilité d'une "réduction de la quantité du suc gastrique à tel point que l'assimilation des aliments devient complètement inadéquate".

Les descriptions de SAMUEL FENWICK précèdent celles de BIERMER, ne doivent rien à celles d'ADDISON et d'emblée touchent juste : l'atteinte gastrique est désignée comme cause de l'anémie "Tout le tissu glandulaire de l'estomac était atrophique; il n'était normal sur aucune coupe... Dans la région pylorique et la région moyenne, les tubes paraissent transformés en un amas de tissus conjonctifs; ce n'est qu'au voisinage du cardia que subsistait un vestige glandulaire... Par places, on assiste à une dilatation kystique des glandes... L'épithélium de surface est indemne...".

Mieux encore FENWICK fait macérer un fragment de la muqueuse fundique dans l'acide chlorhydrique dilué, et cette infusion se montre incapa-

ble de

liquéfier le blanc d'oeuf dur, à la différence des infusions de muqueuses normales : remarquable démonstration de l'aepsie ! Enfin de nombreuses autopsies le persuadent que l'atrophie généralisée de la muqueuse gastrique peut s'observer en dehors de l'anémie pernicieuse : elle n'est donc pas une lésion spécifique.

Tour à tour se dégage un ensemble de traits distinctifs : les accidents nerveux avec LICHTHEIM (1887), l'hyperchromie avec HAYEM et LAACHE, la mégaloblastose avec EHRLICH (1880), NAEGLI WEINER et COLLABORATEURS (1920).

En 1911, SOPHIE HERZBERG apporte une excellente description microscopique utilisant la coloration par l'hématoxiline éosine; elle remarque que les lésions prédominent dans la région cardiaque, qu'elles consistent principalement en une atrophie, constante et précoce, et d'autant plus marquée que la maladie a duré plus longtemps. Dans les rares résidus glandulaires, il est devenu impossible de distinguer les cellules principales et bordantes. L'inflammation se manifeste par des infiltrations de cellules rondes !

En 1918, WEINBERG soutient la thèse, maintes fois reprise ultérieurement de la primauté de l'atrophie sur l'inflammation; à ses yeux l'inflammation est si rare et si minime qu'elle ne peut être la cause de l'achylie, mais sa conséquence. Sur 11 cas autopsiés par lui, 3 auraient eu une muqueuse normale, et les 8 autres une atrophie progressive sans inflammation. D'autre part, WEINBERG confirme que la muqueuse pylorique est indemne.

WHIPPLE (1925) MINOT et MURPHY (1926) CASTLE (1928) précisent successivement les troubles du chimisme gastrique déjà entrevus et découvrent l'hépatothérapie.

Néanmoins de nombreux médecins estimaient - et ce fut longtemps en FRANCE l'opinion régnante - que l'anémie pernicieuse n'était pas une entité autonome, que l'ignorance où l'on se trouvait de sa raison ne suffisait pas à lui accorder ce rang, que ses traits cliniques et anatomiques ne la séparaient pas des autres anémies graves à côté desquelles il convenait de la placer. Le domaine de cette anémie cryptogénétique irait - pensaient-ils - en diminuant cependant que seraient mieux connues les causes infectieuses, toxiques, néoplasiques des diverses anémies graves.

C'est ainsi que R.J. WEISSENBACH (1924) cite les travaux de BIERMER mais rejette l'idée d'une maladie autonome et unique et, après avoir montré que chacun des signes de la maladie de BIERMER peut être retrouvé dans d'autres syndrômes, écrit : "actuellement, il n'existe aucun signe clinique, hématologique, biologique ou anatomique qui soit spécial à ces formes et qui permette d'en faire une maladie particulière "la maladie de BIERMER" en dehors du caractère négatif d'être sans cause connue".

De même Ch. ACHARD (1931) s'élève contre l'hypothèse n'admettant, dans le cadre de l'anémie pernicieuse "qualifiée de maladie de BIERMER", que les cas dont la cause est inconnue comme si notre ignorance des causes pouvait être prise comme base d'une classification.

Plus récemment, on a vu contester après la dernière guerre, la spécificité du mégalo-blaste et celle de l'hépatothérapie. En revanche, la découverte de la vitamine B 12 (RICKES et Collaborateurs - 1948) précédée de celle de son dosage, et finalement l'isolement du facteur intrinsèque (PRUSOFF et Collaborateurs 1953; LATNER et Collaborateurs 1953 et 1954) grâce à la vitamine B 12 radioactive, ont définitivement affirmé la spécificité de l'anémie pernicieuse.

Les anciens critères de cette maladie avaient un caractère qualitatif. Ils sont désormais analysés à l'aide de techniques quantitatives qui permettent de compléter notre connaissance par des précisions nouvelles.-

THE FUTURE OF THE FUTURE

It is not enough to say that the future is uncertain, that it is a blank canvas waiting for the painter's hand. The future is not a blank canvas, but a canvas that has already been painted by the past. The future is not a blank canvas, but a canvas that has already been painted by the past.

THE FUTURE IS A MIRROR

The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are.

THE FUTURE IS A MIRROR

The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are.

THE FUTURE IS A MIRROR

The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are. The future is a mirror that reflects the present. It is not a mirror that shows us what we want to see, but a mirror that shows us what we are.

- Fait important, il n'y a pas d'amaigrissement. Au contraire il existe une légère bouffissure de la face et un certain degré d'infiltration aqueuse du tissu cellulaire sous-cutané qui confèrent au malade un aspect assez différent des anémies cachectiques, néo-plasiques ou azotémiques.

L'asthénie est marquée. Chaque effort entraîne de la dyspnée et une sensation d'épuisement. On note souvent encore des vertiges, des lipothymies, des bourdonnements d'oreille.

L'aménorrhée est habituelle chez la femme.

La fièvre est inconstante, généralement modérée, elle caractérise certaines périodes évolutives avec déglobulisation rapide.

Les signes cardiovasculaires :

Les signes cardiaques sont quelquefois prédominants au cours de l'anémie de Biermer, au point d'égarer le diagnostic au début, si l'on néglige la pâleur du malade. Les "anémisés de Biermer" sont souvent dirigés vers une consultation de cardiologie avant tout examen hématologique. Il est facile de s'orienter vers un diagnostic de cardiopathie devant le tableau clinique présenté si souvent par les Biermériens : pâleur subictérique, dyspnée au moindre effort, palpitations, angor, tendances lipothymiques, oedème, souffle systolique mitral fonctionnel, et augmentation modérée du coeur à la radiographie.

Ces malades sont de "faux cardiaques" ou plutôt des cardiaques occasionnels dont l'insuffisance myocardique, entièrement réversible, n'est liée qu'à la profonde anémie et guérit en même temps qu'elle. C'est ainsi que SOULIE et Collaborateurs ont mis en évidence en 1935, la myocardie anémique, aboutissant assez souvent à un rythme de galop présystolique, à des crises d'angine de poitrine, et à un micro-voltage de l'onde rapide avec aplatissement de l'onde "T". Tous ces symptômes d'emprunt, d'origine purement fonctionnelle, s'effacent lorsque le malade se reglobulise à la faveur du traitement antibiermerien.

Les signes digestifs :

Ce sont les signes capitaux de la maladie; c'est autour d'eux que se cristallisent les discussions pathogéniques. Il existe une atrophie des muqueuses digestives dont l'expression la plus importante est l'achylie gastrique, sans laquelle on ne peut faire le diagnostic d'anémie de Biermer chez l'adulte.

Les troubles digestifs précèdent l'anémie, souvent de plusieurs années. L'appétit est capricieux, et l'anorexie accompagne les périodes évolutives. La pesanteur post-prandiale, les nausées sont d'observation courante.

La langue présente une atrophie connue sous le nom de glossite de Hunter, érythémato inflammatoire. Elle est lisse, décapillée et vernissée sur toute sa surface jusqu'au V lingual, ou seulement sur les bords et à la pointe. Son aspect est uni et rosé; au doigt sa surface est polie.

La glossite de Hunter donne lieu bien souvent à des douleurs : brûlures lors de la mastication ou au contact de certains aliments. Ces douleurs constituent parfois un signe révélateur et avaient déjà été notées par Roccavilla.

Si la glossite apparaît comme un signe précoce de la maladie, elle n'est pas constante. Elle manque dans 30 % des cas environ remplacée par une atrophie discrète de la muqueuse buccale, du pharynx, ou des gencives, avec troubles dentaires. Quelquefois ce sont des aphtes multiples et récidivants qui appellent l'attention.

L'atrophie de la muqueuse gastrique, responsable des troubles digestifs, est mise en évidence par plusieurs techniques.

- Le tubage gastrique permet l'étude du chimisme et montre l'achylie totale, tare fondamentale de la maladie, qui la distingue des anémies dites nutritionnelles. On notera toutefois que l'achylie, si elle est indispensable au diagnostic de la maladie de Biermer, peut exister aussi dans d'autres types d'anémie. L'acide chlorhydrique libre fait complètement défaut et l'acide chlorhydrique combiné est très abaissé, dans le liquide à jeun, et dans le suc gastrique recueilli après injection sous-cutanée d'histamine. Il faut prélever le suc gastrique avant la première heure, parce que l'évacuation pylorique est souvent accélérée.

Cette achlorhydrie précède l'anémie de plusieurs années; elle représente un stigmate constant et permanent, qui survit à la rémission de l'anémie.

La radiographie gastrique avec baryte en couche mince montre dans la plupart des cas, un effacement des plis de la muqueuse; dans d'autres cas ce sont des plis irréguliers ou enchevêtrés qui, avec une certaine rigidité segmentaire des bords de l'estomac, ou des contours polycycliques, ou des aspects flous, "marécageux", en imposent pour image néoplasique. Mais ces images sont susceptibles de se modifier d'un examen à l'autre, et surtout disparaissent après traitement.

Ces aspects radiologiques sont à la base d'un problème de diagnostic entre l'anémie de Biermer et le cancer du pylore, d'une importance capitale en clinique.

La gastroscopie a été particulièrement étudiée par Chevallier et Moutier et ne peut être confiée qu'à des spécialistes expérimentés. Elle révèle l'atrophie gastrique que la biopsie (Charles DEDREY) permet d'étudier au microscope. Cette atrophie peut être limitée, réalisant des zones blanchâtres, souvent nacrées, à surface luisante, à limites arrondies très caractéristiques. Les taches bien séparées restent souples. Exceptionnellement l'atrophie est généralisée : la muqueuse apparaît lisse, sans plis. D'une façon générale les lésions siègent avec prédilection sur la partie verticale de l'estomac et respectent la partie horizontale, prépylorique.

La muqueuse se régénère lentement et partiellement après traitement, mais, rappelons-le, l'achylie persiste.

Les troubles intestinaux sont inconstants. On note assez fréquemment chez ces malades des poussées de diarrhée indolore. l'achlorhydrie peut être une cause de pullulation microbienne au niveau intestinal car le rôle antiseptique de l'acide chlorhydrique gastrique n'est pas négligeable.

Les signes neuroanémiques

Ils doivent toujours être recherchés avec attention. Parfois ils ouvrent la scène et certains malades consultent pour paresthésies, fourmillements, engourdissement des extrémités, qui peuvent être pris à tort pour un début de syndrome de Raynaud ou même pour des troubles moteurs avec ataxie, dérobement, lourdeur des jambes. Ailleurs ils peuvent à ce point dominer le tableau clinique que l'anémie passe au second plan et

..... peut même être totalement méconnue. La symptomatologie dépend alors du type de lésions réalisées; soit le plus souvent lésions médullaires, soit lésions névritiques, soit aussi dans un certain nombre de cas lésions encéphaliques.

On a ainsi pu décrire différentes formes cliniques. La forme typique est la sclérose combinée médullaire subaigüe caractérisée par :

- des signes pyramidaux : ils consistent en une paraplégie spasmodique plus ou moins importante, mais qui permet habituellement encore la marche, avec diminution de la force musculaire, clonus du pied et de la rotule, signe de Babinski bilatéral. Quant aux réflexes **tendineux**, ils sont habituellement exagérés, surtout au début, mais s'abolissent au bout d'un certain temps. Il en est de même du tonus qui est assez variable et il n'est pas rare de constater un mélange d'hyper-tonie et d'hypotonie.
- des signes d'atteinte des cordons postérieurs avec une ataxie, et l'on retrouve souvent un signe de Romberg des plus net .
- des troubles sensitifs subjectifs qui consistent surtout en dys-s-thésies, quelquefois douleurs, ostéalgies.
- des troubles sensitifs objectifs avec troubles de la sensibilité pro-fonde qui mettent parfois sur la voie du diagnostic de syndrome neu-roanémique. La sensibilité superficielle est au contraire habituel-lement indemne.

On a pu décrire d'autres formes médullaires suivant que prédomine l'atteinte des cordons postérieurs ou celle des cordons latéraux :

- la forme pseudotabétique caractérisée par l'atteinte presque exclu-sive des cordons postérieurs réalisant le syndrome des fibres lon-gues de Dejerine.
- ✧ la forme paraplégique où prédomine l'atteinte pyramidale. Le tableau réalisé est celui d'une paraplégie spasmodique du type Erb.
- la forme paresthésique pure, signalée par ALAJOUANINE.

Des formes périphériques ont été signalées :

- Formes polynévritiques (Lépine, P. Mathieu, Van Bogaert),
- Forme avec atteinte de nerfs crâniens.

Des formes mentales se rencontrent, réalisant de véritables syndrômes psycho-anémiques et se présentant :

- tantôt à type dépressif
- tantôt à type d'excitation
- plus souvent encore on observe un état confusionnel ou même démentiel pour lequel le diagnostic de psychose polynévritique de KORSAKOFF a pu être évoqué.

Mais l'action favorable de la thérapeutique ne tarde pas à faire la preuve de l'origine anémique des troubles.

Le reste de l'examen n'a d'intérêt que par les symptômes négatifs : le foie, la rate et les ganglions sont normaux. Il n'y a généralement pas de douleurs osseuses, ni d'hémorragies.

LE SYNDROME HEMATOLOGIQUE

Le sang périphérique :

L'anémie y est toujours marquée. Le nombre de globules rouges oscille entre 1 et 3 millions par mm³. Mais surtout les globules sont très modifiés dans leur forme. L'inégalité de diamètre des globules constitue l'anisocytose dont la forme la plus importante est la mégalo-cytose, caractéristique de la maladie de BIERMER. Beaucoup d'hématies ont un diamètre qui dépasse 12 μ supérieur à celui des macrocytes. Ces mégalo-cytes sont d'autant plus abondants que l'anémie est plus marquée. Les microcytes sont proportionnellement beaucoup moins nombreux. Ce fait a pour conséquence une augmentation du diamètre moyen des hématies (entre 8 et 9 μ , au lieu de 7,5 μ normalement). Cette mesure, facile au laboratoire, permet de dépister précocement la maladie. Les auteurs anglosaxons lui préfèrent la lecture de la courbe du Price-Jones, qui évalue le pourcentage des hématies selon leur diamètre. Cette courbe est à la fois déviée à droite et plus étalée que chez un sujet normal, du fait de la coexistence d'hématies de diamètre différent.

Par ailleurs les hématies présentant des déformations qui les font apparaître ovalaires, en massue ou piriformes; c'est la poikilocytose.

Enfin la polychromatophilie est un symptôme habituel, relativement banal, la différence de teinte des hématies traduisant les divers degrés de leur maturation.

Avec l'augmentation du diamètre, l'augmentation du volume des hématies caractérise la maladie de BIERMER. On mesure cette augmentation de volume selon la technique de WINTROBE à l'hématocrite. Alors que le volume moyen d'une hématie est de $87 \mu^3$, on trouve ici des chiffres de 100 à 120 μ^3 . L'augmentation de volume peut être déjà suspectée au simple examen des hématies dans la cellule de numération : la plupart des globules ne présentent plus la cupule centrale qui les caractérise habituellement; ils apparaissent comme des disques homogènes.

L'augmentation du diamètre et du volume des hématies permet de comprendre facilement l'hyperchromie, symptôme caractéristique de l'anémie de BIERMER. Les globules sont proportionnellement plus riches en hémoglobine, et le taux de l'hémoglobine, bien qu'abaissé, l'est relativement moins que le nombre de globules. Aussi, la valeur globulaire, normalement fixée à 1, est élevée, atteignant 1,30. Elle dépasse ce chiffre dans les formes sévères.

Pour l'apprécier avec exactitude, il est nécessaire d'évaluer l'hémoglobine non pas par simple comparaison colorimétrique, mais par pesée (normalement 14,5 g %). On peut aussi établir le rapport pondéral ou teneur hémoglobinique moyenne du globule (WINTROBE) normalement de 29 microgrammes, il passe dans la maladie de BIERMER à 30 ou 40 microgrammes.

Les normoblastes (anciennes hématies nucléées) sont peu nombreux dans la maladie de BIERMER. Ils manquent le plus souvent ou ne dépassent pas 3 à 5 % des globules blancs. Quant aux mégalo blastes ils ne se trouvent que rarement dans le sang et en proportion infime.

Le taux des réticulocytes, apprécié par "coloration vitale", est normal avant tout traitement (1 à 1,5 %). Les restes nucléaires se voient fréquemment dans les hématies : corps ponctués de JOLY et anneaux de CABOT.

Le nombre des globules blancs est plus ou moins abaissé (entre 5.000 et 2.500) avec une discrète neutropénie (autour de 50 %). Les polynucléaires sont hypersegmentés.

Le nombre de plaquettes est souvent diminué (autour de 100.000). Ce sont là des signes de second plan dans l'évolution de la maladie.

Le sang est pâle. La masse sanguine est réduite, mais aux dépens des globules rouges seulement : le volume plasmatique reste sensiblement normal. Les protéines du sang sont diminuées. Les lipides du sang sont également abaissés. Le caillot laisse exsuder un sérum légèrement coloré, jaune d'or. La vitesse de sédimentation est augmentée, phénomène commun aux diverses anémies.

La résistance globulaire est normale

Plus importantes à signaler sont :

- l'augmentation de la bilirubinémie indirecte et de l'urobilinémie extériorisant une hémolyse discrète.
- l'augmentation du fer sérique qui s'élève à 120 ou 150 γ , au lieu de 100 normalement. L'anémie étant due au défaut de maturation des globules rouges, le fer sérique reste partiellement inutilisé par la moelle osseuse. Au cours du traitement, le fer sérique s'abaisse, traduisant l'avidité de la moelle pour le fer. Le sérum, à son tour, puise le fer dans les réserves du foie et de la rate. Il ne faut donc pas attendre ce stade pour corriger le rapide abaissement du fer sérique par l'adjonction d'un traitement martial.

Le myélogramme :

L'étude du myélogramme est indispensable pour faire le diagnostic de maladie de BIERMER. Elle met en évidence la dystrophie érythroblastique assimilée classiquement à la lignée embryonnaire : la figure la plus caractéristique en est le mégalo-blaste. Cette cellule, remarquable par sa grande taille (25 à 30 μ de diamètre) a un noyau régulièrement arrondi, à chromatine disposée en grains réguliers donnant un aspect perlé. Le protoplasme est basophile avec souvent une couronne claire autour du noyau. Les détails de structure qui authentifient absolument le mégalo-blaste lorsque la coloration de GIEMSA permet d'hésiter avec le macro-blaste, apparaissent au microscope à contraste de phase (BESSIS). Le mégalo-blaste se distingue par l'abondance et la taille de ses mitochondries et par ses nucléoles présents jusqu'à un stade de différenciation avancée de la cellule.

.....

L'abondance des mégalo blastes réalise la "moelle bleue" de P.E.WEIL. Mais plus encore que son aspect, quelquefois difficile à séparer de grands pro-érythroblastes normaux, c'est la dysmorphie de toute la lignée érythroblastique qui caractérise la maladie. A côté du mégalo blaste, on observe des formes plus jeunes, proméga blastes, d'aspect histiocytaire, avec noyau nucléolé; et surtout des formes à cytoplasme plus évolué où l'on est frappé par la persistance du noyau, alors que le protoplasme se charge en hémoglobine et donne les teintes variables, mauves, beiges et verdâtres des mégalo blastes polychromatophiles. Le mégalo blaste orthochromatique de NAEGELI contient sa charge normale d'hémoglobine autour d'un noyau en pyknose. Les mégalocytes, constatés également dans la moelle, marquent l'aboutissant de cette série pathologique.

Les normoblastes se rencontrent également dans la moelle, mais en plus petit nombre. Ils se substituent aux mégalo blastes dès les premiers jours d'un traitement efficace.

La série blanche est peu modifiée. On constate souvent une myélocytose, en fonction de l'hyperplasie médullaire. On observe parfois sur cette série quelques troubles de la maturation qui se traduisent également par une taille particulièrement grande, une chromatine lâche, une segmentation excessive du noyau des polynucléaires.

La Crase sanguine :

Les altérations sont minimales et inconstantes, les temps de saignement et de coagulation sont normaux. La rétraction du caillot est souvent imparfaite. Le signe du lacet est parfois positif. Il est possible d'ailleurs de constater quelques taches purpuriques. Le taux de prothrombine est normal.

L'EVOLUTION

Sous traitement, la maladie de BIERMER est devenue parfaitement curable et le nom d'anémie pernicieuse n'est plus qu'un anachronisme. La guérison, après traitement d'attaque suit un cycle bien défini qu'il est essentiel de surveiller pour contrôler l'efficacité thérapeutique.

.....

Les modifications médullaires sont les premières en date. Dès le premier jour les mégalo blasts disparaissent de la moelle. Ils sont remplacés par des normoblastes en grand nombre. Peu de temps après, on voit augmenter les myélocytes neutrophiles et éosinophiles.

La réparation sanguine suit à peu près la normalisation médullaire. Entre le troisième et le sixième jour, on voit apparaître le signe majeur d'amélioration : la crise réticulocytaire, d'intensité variable, qui sert à tester l'activité du produit employé. L'examen du sang quotidien note une augmentation progressive des réticulocytes jusqu'à un maximum de 20 à 30 % des érythrocytes. L'intensité de la réticulocytose est d'autant plus grande que le chiffre des globules rouges était plus bas. Entre le quinzième et le vingtième jour, la crise réticulocytaire se termine.

On observe parfois une petite décharge de normoblastes dans le sang, de brève durée. La forme des globules se régularise, la mégalocytose s'efface. La remontée globulaire d'abord brillante s'épuise souvent aux environs de 3.500.000. Il faut dépasser ce plafond insuffisant, en modifiant la thérapeutique : soit en augmentant la dose quotidienne de vitamine B₁₂, soit en ajoutant transfusions sanguines extraits hépatiques ou traitement martial. Le nombre des hématies doit atteindre au moins 4.500.000 pour marquer la fin du traitement d'attaque. L'hémoglobine s'accroît, mais moins rapidement, que le nombre des hématies. L'augmentation des leucocytes et des plaquettes suit comme son ombre la normalisation de la série rouge. On note une éosinophilie durable, liée à l'hépatothérapie (10 à 20 %).

Les modifications cliniques suivent la remontée globulaire; le malade se recolor, l'asthénie s'efface, la langue se répare; l'atrophie gastrique se corrige très lentement. Par contre, l'achylie persiste prouvant la persistance du stigmate fondamental de la maladie.

Les signes nerveux subjectifs s'améliorent le plus souvent.

Les modifications humorales se dessinent vers la troisième semaine.

L'urobilinurie et la bilirubinémie diminuent.

Lorsque le malade a atteint 5 millions de globules rouges on met en oeuvre un traitement d'entretien. Celui-ci doit être permanent et dosé selon chaque malade par une surveillance hématologique régulière.

En cas d'arrêt prolongé de la thérapeutique, on observe une rechute après un délai variable; le malade est alors aussi sensible à un nouveau traitement, mais entre temps les risques de complications particulièrement neurologiques, viendront aggraver le pronostic. Aussi est-il essentiel de faire comprendre au malade la nécessité d'une surveillance régulière et d'un traitement permanent.-

LA THERAPEUTIQUE DE L'ANEMIE PERNICIEUSE

Avant la découverte de l'hépatothérapie, l'anémie pernicieuse était constamment fatale, d'où son nom. L'évolution, entrecoupée de rémissions incomplètes, durait en tout un à deux ans, quatre au maximum. Les traitements proposés alors étaient tous inefficaces et si l'on cite quelques cas améliorés de façon passagère par la thérapeutique martiale et les transfusions sanguines, on cite par contre de nombreux accidents mortels provoqués par cette même thérapeutique, ce qui en a fait restreindre les indications.

A cette époque en effet la détermination des groupes sanguins et la technique de la transfusion n'étaient pas encore au point et ces malades qui supportent déjà assez mal la transfusion, couraient de gros risques en cas d'application de cette thérapeutique.

HISTORIQUE

C'est WHIPPLE qui, en 1925, a remarqué l'activité antianémique du foie cru sur des chiens soumis à des saignées répétées et à un régime carentiel.

Croyant reproduire chez l'homme le même processus de régénération de l'hémoglobine et des hématies, MINOT et MURPHY (1926 et 1927) obtiennent des résultats encourageants en administrant par la bouche des quantités souvent importantes de foie cru ou cuit de mammifères.

Devant la difficulté d'ingestion à vie de telles quantités, COHN et MINOT en 1927 réalisent des extraits hépatiques buvables doués d'une activité antianémique.

En 1930, GANSLER, en Allemagne, met au point le premier extrait hépatique injectable désalbuminé, le fameux Campolon, préparé pour la voie intramusculaire qui en réalité contenait très peu de vitamine B₁₂.

A la même époque, CASTLE (1929) établit le lien entre l'achylie des Biermériers et la carence en facteur antipernicieux. Il montre que 200 g. de viande d'une part et de suc gastrique d'autre part, administrés per os, sont

chacun inactifs, mais, que s'ils sont mêlés, ils agissent comme le foie. Il en déduit le schéma maintenant classique le "facteur extrinsèque", présent dans la viande, et thermostable, réagit avec le facteur intrinsèque" présent dans le suc gastrique (excepté chez les Biermériers) et thermolabile, et devient le "facteur antipernicieux" assimilé, mis en réserve dans le foie et thermostable.

La découverte capitale de CASTLE a mis en lumière le rôle de l'estomac. Mais le schéma est inutilement compliqué avec ses trois termes car deux suffisent. On s'en est aperçu après la découverte de la vitamine B₁₂ en 1948, mais on pouvait le deviner plus tôt. En effet, si l'addition de facteur intrinsèque semble indispensable à l'efficacité de la viande, mais non à celle du foie, ce privilège du foie ne réside pas dans la nature, mais simplement dans la quantité du principe qu'il renferme. Les extraits hépatiques eux-mêmes n'ont d'efficacité per os qu'avec un rendement très affaibli : il faut donner 20 à 60 fois plus d'un extrait hépatique par voie orale que par voie parentérale si l'on veut obtenir le même effet thérapeutique remarque P. RAMBERT dans sa thèse classique (1937). Si l'on avait pu multiplier en proportion la quantité de viande que CASTLE faisait ingérer aux Biermériers, l'addition de suc gastrique aurait été probablement superflue. En tout cas faute de pouvoir amener la viande à agir seule, comme le foie, on peut amener le foie à agir comme la viande. Il suffit d'en donner très peu : 20 g. de foie frais par jour. Le foie perd alors le privilège de guérir per os l'anémie pernicieuse, mais cette efficacité peut lui être rendue par l'addition de suc gastrique (REIMANN 1931; FRANKE 1934). Cette élégante démonstration des auteurs allemands simplifie le schéma de CASTLE, en suggérant que le facteur extrinsèque et le facteur antipernicieux ne font qu'un.

Les tentatives d'isolement du principe antipernicieux sont passées schématiquement par trois phases successives :

- une période de fractionnement d'extraits hépatiques aboutissant à des produits actifs à la dose de 1mg. au lieu de 300 à 400 g. de tissu frais.
- la découverte incidente de l'acide folique et de ses dérivés présentant une efficacité antipernicieuse certaine mais partielle, car l'acide folique n'est pas le principe antipernicieux du foie.

.....

- l'isolement du foie d'un principe antipernicieux actif à la dose de 1/1000 de mg. : la Vitamine B 12.

Les extraits de foie

Le fractionnement des extraits hépatiques entrepris par COHN et MINOT en 1927 constitue la base de toutes les tentatives de purification des principes antipernicieux ultérieurs. Ils étudient les fractions solubles et insolubles dans l'eau, protidique et non protidique, lipidique et non lipidique, dialysable et non dialysable, en injectant les fractions isolées à un Biermérien et en surveillant l'apparition de la crise réticulocytaire. Ils constatent ainsi que la fraction est soluble dans l'eau, n'est ni une protéine, ni un lipide et qu'elle dialyse : le dialysat desséché donne la fraction G de COHN, active par voie buccale à la dose de 9 à 14 g. par jour (correspondant à 200 à 400 g. de foie frais). Une série de fractionnement permet à COHN d'isoler une fraction Z très purifiée, active à la dose de 140 mg. par jour. Deux écoles américaines entreprennent la purification de la fraction G de COHN : DAKIN et Collaborateurs (1935) obtiennent un principe actif à la dose de 40 mg. par jour - LALAND et KLEM (1936) isolent de nombreuses fractions actives à de très faibles doses (0,7 mg.).

De nombreuses variantes de ces méthodes ont été utilisées qui permettent d'obtenir des produits actifs à des doses de 1 à 2 mg. par jour (SUBBAROW et JACOBSON, 1935 - 1936).

L'Acide folique

En 1938, DAY, LANGSTON et DARBY décrivent, sous le nom de vitamine M, la fraction de l'extrait de levure et de la fraction G de COHN des extraits hépatiques qui prévient et guérit l'anémie macrocytaire avec leucopénie et granulopénie provoquée par un régime carencé défini chez le singe Rhésus.

C'est l'activité sur la croissance du poussin et la réparation de l'anémie macrocytaire du poussin soumis à un régime carencé, qui permet à STOKSTAD et MANNING en 1938 de décrire un facteur U et à HOGAN et PARROTT en 1939 de trouver un facteur Bc prévenant cette anémie; ce facteur, isolé de la levure par ces auteurs, fut retrouvé dans le foie en 1943 par PFIFFNER.

.....

L'étude de ces facteurs de croissance des germes fut à l'origine de la découverte de facteurs inconnus jusqu'alors.

SNELL et PETERSON en 1939-40 isolent un "norit eluate factor" indispensable à la croissance du *Lactobacillus casei*; HUTCHING et ses collaborateurs purifient cet extrait et obtiennent une fraction 200 fois plus active, indispensable à la croissance de nombreux germes et également à celle du poussin.

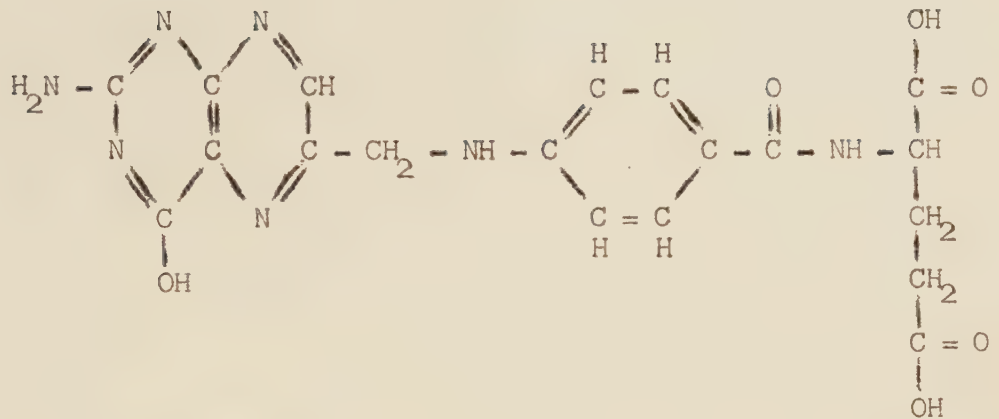
MITCHELL, SNELL et WILLIAMS en 1941 isolent un facteur indispensable à la croissance du *Lactobacillus casei* et du *Streptococcus lactis* qu'ils dénomment *acide folique*;

Enfin STOKSTAD en 1941 trouve dans le foie et la levure un facteur indispensable à la croissance de *Lactobacillus casei* ou "*Lactobacillus casei factor*" et KONINSZY, RICKER et STOKES isolent en 1943 un facteur propre à la croissance du *Streptococcus lactis* ou *facteur S. MINUS*, TOTTES et DAY en 1944, isolent de l'alimentation un *acide folique* en potentiel que BIRD et ses collaborateurs retrouvent en 1945 dans la levure; ce facteur, actif dans l'anémie expérimentale du poussin, mais qui ne devient actif sur la croissance des micro-organismes qu'après avoir été digéré par contact avec du tissu rénal, est appelé *facteur Bc conjugué*. L'isolement, la synthèse et l'étude clinique de ces facteurs par AUGIER et ses collaborateurs (1945) a confirmé l'explication, déjà pressentie par de nombreux auteurs, de ces discordances.

Il s'est avéré que ces dénominations s'appliquent, sinon à une substance unique, du moins à des substances chimiquement et biologiquement très voisines, dont le substrat a été dénommé *acide folique*, car il abonde dans les feuilles de certains végétaux, tels les épinards.

La formule de l'*acide folique* ou *acide ptéroyl-monoglutamique* est composée d'un double cycle caractérisant un pigment ptérinique d'un cycle simple correspondant à l'*acide para-aminobenzoïque* et d'une chaîne latérale, dérivée de l'*acide glutamique*.

.....

FORMULE

L'anémie de BIERMER s'est révélée sensible à l'acide folique qui a agi même dans quelques cas résistants à l'hépatothérapie et a pu améliorer des malades sensibilisés à l'extrait hépatique et jusque là difficiles à traiter; l'acide folique fait disparaître la mégalo-blastomégalo-cytose, réduit le volume moyen des hématies, provoque une crise réticulocytaire aussi marquée qu'avec l'extrait hépatique, et survenant dans les mêmes délais; il augmente rapidement le taux des hématies, également celui des leucocytes et des plaquettes; il améliore de façon fréquemment spectaculaire les signes cliniques d'anémie.

Une différence oppose cependant les résultats de l'hépatothérapie à ceux de l'acide folique : l'inconstance d'action de ce dernier sur l'anémie et son inaction ou même son action néfaste sur les manifestations neurologiques.

L'hépatothérapie, si elle ne guérissait pas les lésions de sclérose médullaire déjà établies avant son institution, prévenait tout au moins la survenue de telles complications de façon constante; l'acide folique, non seulement ne prévient pas l'apparition des lésions médullaires, mais il semble en provoquer la survenue dans certains cas. Il possède néanmoins une activité antipernicieuse indéniable et est resté un puissant appoint thérapeutique jusqu'à la découverte de la vitamine B 12.

DECOUVERTE DE LA VITAMINE B 12.

En 1947, s'ouvre pour les chercheurs une ère nouvelle, une étape qui devait être décisive, grâce au test bactériologique découvert par

.....

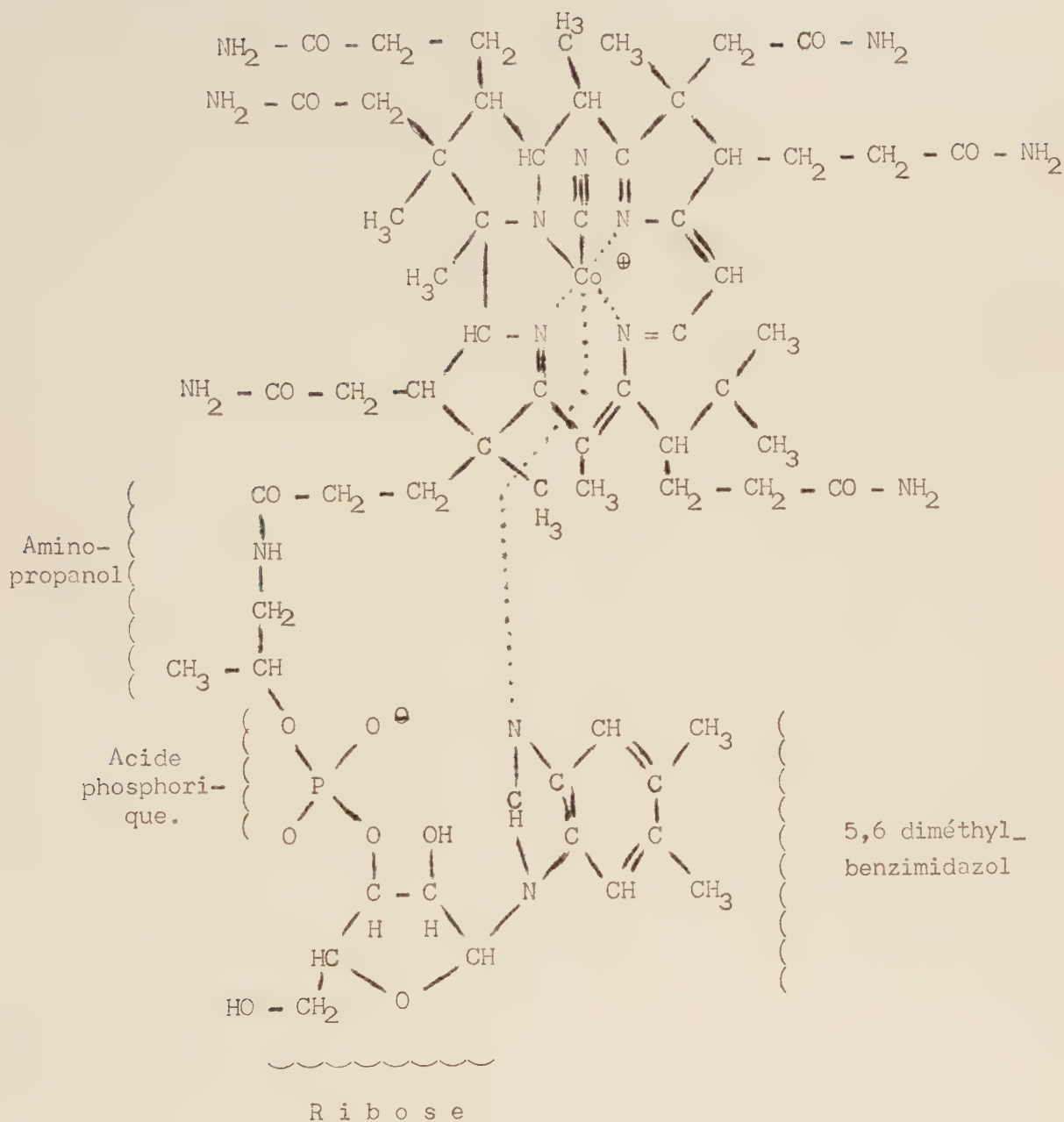
MARY SHORB et ses collaborateurs de l'Université de Maryland. MARY CHORB avait montré qu'un facteur indispensable au développement des cultures de *Lactobacillus Lactis Dorner* existait dans le foie : or, l'activité antipernicieuse du foie était proportionnelle à la richesse de cet organe en ce facteur dit L.L.D. Dès lors les savants disposaient d'un moyen de travail rapide, relativement simple, mesurable. Le test de MARY SHORB les guidant, RICKES et collaborateurs en Amérique isolent la vitamine B I2 à partir du foie en 1948. Simultanément, en Angleterre, LESTER SMITH et collaborateurs guidés uniquement par des essais thérapeutiques en font le fractionnement.

La vitamine B I2 s'est montrée aussitôt d'une telle efficacité thérapeutique que chacun la considère, à juste titre, comme le véritable facteur antianémique (UNGLEY 1948, WEST et collaborateurs 1948 - Mme. BERTRAND, FONTAINE et collaborateurs 1950). Comme le foie, elle n'agit pas seulement sur l'anémie, mais aussi sur la glossite (STONE et SPIES 1948) et sur les accidents nerveux (BERK 1948 UNGLEY 1949). Comme le foie, elle peut être efficace per os, mais à condition d'en donner une dose assez élevée : le seuil est situé par SPIES en 1949 entre 150 et 450 gammas par jour. Ce seuil correspond à la ration de 250 à 300 g. de foie de veau grillé, de prescription classique chez les Biermeriens avant que soient disponibles les extraits hépatiques; il est d'ailleurs variable (HALL, 1950). En revanche aux faibles doses, la vitamine B I2 se comporte comme la viande (et comme le foie), c'est-à-dire qu'elle nécessite l'addition de suc gastrique pour être efficace chez les Biermeriens : selon CASTLE (1953) le seuil se chiffre à 10 ml. de suc gastrique et 1 gamma de vitamine B I2. Par conséquent la vitamine B I2 se comporte aussi comme le facteur extrinsèque.

Il restait à prouver qu'elle est bien présente dans la viande, ce qu'ont fait GARDNER et Collaborateurs (1949), REGISTER et Collaborateurs (1949) - CASTLE lui-même (1953) a reconnu que la vitamine B I2 facteur antipernicieux et facteur extrinsèque ne font qu'un.

.....

STRUCTURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE B 12 :



Le nom chimique de la vitamine B I2 (ou facteur antipernicieux) est cyanocobalamine. Il a été forgé de manière à rappeler la présence dans la molécule d'un atome de COBALT et d'un radical cyanhydrile mobile. La formule complète a été établie en 1955 par TOLD, HODGKIN et BONNETT. Son poids moléculaire est 1356. Ce chiffre est impressionnant, si l'on remarque qu'aucune molécule de cette grosseur ne franchit la barrière digestive (LENS, cité par TANSK, 1955).

Sur la formule on remarque la position de l'atome de COBALT au centre d'un noyau tétrapyrrolique multisubstitué : il s'agit d'une liaison de "complexation", à la manière du fer dans l'hémoglobine et du magnésium dans la chlorophylle. Le cobalt est encore uni par une liaison au radical CN, et d'autre part à un groupement analogue à celui des nucléotides, comprenant l'acide phosphorique, un sucre (le d -ribofuranose) et deux bases le diméthylbensimidazol et l'aminopropanol).

Les grandes lignes de l'isolement de la vitamine B I2 à partir du foie sont l'extraction aqueuse, l'adsorption par le charbon activé, l'élution, les précipitations par solutions salines, enfin, et surtout, la chromatographie.

La cyanocobalamine cristallise en aiguilles rouges très solubles. Elle est thermostable, résistant parfaitement à un autoclavage de 5 minutes à 121 - 123°, à condition d'être protégée contre l'oxydation. Elle résiste mal à la lumière, à l'oxydation, l'acidité ou l'alcalinité.

Il existe divers dérivés chimiques de la cyanocobalamine. Le seul important est l'hydroxycobalamine, appelée parfois vitamine B I2 a. ou B I2 b. : elle est dépourvue du radical cyanhydrile mais a conservé la possibilité de le réintégrer. Elle a ainsi le privilège d'être chez l'animal un excellent antidote de l'acide cyanhydrique, si elle est injectée préventivement à doses énormes (MUSKETT et Collaborateurs 1952). Les vitamines B I2 c. et d. sous-produits de la fabrication de la streptomycine, ont la même valeur thérapeutique que la Cyanocobalamine ou vitamine B I2 extraite du foie (UNGLEY et Collaborateurs 1951). On englobe sous le nom générique de "Cobalamines" la famille des corps apparentés; leur distinction, intéressante au point de vue chimique (Cf. FORD 1953) ne semble pas comporter de conséquences physiologiques importantes.

.....

La cyanocobalamine n'existe pas sous forme libre dans l'organisme, mais sous forme combinée. Ce n'est pas avec le facteur extrinsèque, ni avec une mucoprotéine du même type, mais plutôt avec un polypeptide qu'elle est combinée, selon HAUSMANN (1949., VEER et Collaborateurs (1950) et WIJENGA et coll.(1954). En tout cas il est aisé de libérer la vitamine B I2 par un simple chauffage, et cette opération est nécessaire au moins pour la croissance des bactéries qui dépendent de cette vitamine.

L'organisme n'a pas besoin de suc gastrique pour transformer la vitamine B I2 en forme combinée. Tout sérum en est capable, jusqu'à concurrence de 1, 2 gamma par litre, in vitro; la fraction de cyanocobalamine ajoutée en excès reste libre (WOLFF et collaborateurs 1952). On verra plus loin comment ce pouvoir de fixation du sérum peut entrer en compétition avec celui des tissus. Libre ou non, le facteur anti-pernicieux a toujours le même pouvoir thérapeutique, et il suffit de l'introduire dans l'organisme, du moins aux doses physiologiques, pour qu'il devienne combiné.

LA FONCTION HEPATIQUE DE MISE EN RESERVE

De grands progrès ont été faits dans l'analyse du transit et de la mise en réserve de la vitamine B I2, grâce à son dosage et aux expériences permises par la vitamine B I2 radio-active. Ces techniques nouvelles, de caractère quantitatif, ont confirmé en les nuancant les constatations cliniques et thérapeutiques antérieures.

REPARTITION DE LA VITAMINE B I2 DANS L'ORGANISME

Nous n'entrons pas dans la description du dosage de la vitamine B I2, dosage bactériologique d'une extrême difficulté mais aussi d'une extraordinaire sensibilité. Le foie n'est pas le seul tissu à contenir de la vitamine B I2, mais il est de loin le plus riche : un gamma par gramme environ (C,8 chez l'homme, 0,5 à 1.4 chez le boeuf, 0,7 chez le cobaye).

Dans les autres tissus du cobaye, WOLFF a trouvé les teneurs suivantes : rein : 0,30 - surrénale : 0.17; rate 0,11, cerveau 0.10 - poumon 0.057 - testicule 0.061.

Dans le muscle le taux de vitamine B I2 est assez faible, vingt fois inférieur environ à celui du foie (0.037 gamma par gramme).

Dans la muqueuse gastrique de l'homme normal, il en a été trouvé une moyenne de 0.120 gamma par gramme.

Le calcul permet de chiffrer entre 1000 et 1500 gammas la réserve d'un foie humain normal, soit à peu près la moitié de la réserve de l'organisme entier. Il s'agit là d'une masse infime, et, comme la molécule de la vitamine B I2 est elle-même très grosse, on pourrait supposer que chaque cellule hépatique n'en contient qu'un petit nombre. Mais il n'en est rien. Selon F. BESANCON, chaque cellule hépatique d'un sujet normal contiendrait approximativement 600.000 molécules de vitamine B I2.

Dans le sérum, le taux normal de vitamine B I2 est plus de mille fois inférieur à celui du foie : 600 mg. par litre en moyenne chez l'homme, entièrement sous forme combinée (WOLFF 1952).

La vitamine B I2 est absente des urines normales (WOLFF 1951) ou présente à l'état de traces : 0,05 à 0.25 gamma par 24 heures (HEINRICH 1954) - Enfin dans les selles, la vitamine B I2 est abondante : elle provient de la fraction non assimilée de vitamine alimentaire, et de la synthèse par les bactéries intestinales (GIRDWOOD 1950). Il en va de même chez les biermériens (BETHELL et collaborateurs 1948, CALLENDER et collaborateurs 1949).

LE TRANSIT DIGESTIF DE LA VITAMINE B I2 CHEZ L'HOMME NORMAL

L'organisme humain ne fait pas la synthèse de la vitamine B I2. Dans la nature, celle-ci est produite par des bactéries, des champignons inférieurs et des algues. Les herbivores seraient capables d'assimiler la vitamine B I2 produite par les bactéries dans leur estomac. Les carnivores s'approvisionnent en dévorant les herbivores. Pour l'homme les ^{principales} sources sont la viande et le poisson, le lait et les oeufs (LEWIS et collaborateurs 1949).

Le lieu d'absorption digestive semble être le duodénum et la partie haute du jejunum; selon CHEYMOL (1940), si l'on introduit un extrait hépatique avec une sonde, plus celle-ci descend bas dans l'intestin, et moins l'efficacité thérapeutique se manifeste.

La traversée digestive est très rapide (COX et collaborateurs 1955). Le mode de l'absorption n'est connu qu'en partie. Dans l'alimentation normale du sujet en bonne santé, la vitamine B I2 n'est présente qu'en petite quantité. C'est pourquoi son assimilation n'est possible

.....

que grâce au facteur intrinsèque. Celui-ci est secrété dans l'estomac au niveau du fundus seulement (FOX et collaborateurs 1942 - LANDBOE - CHRISTENSEN et collaborateurs 1952). La topographie de la sécrétion étant chez le porc inverse sans que l'histologie nous dise pourquoi, on ignore quelles cellules du fundus possèdent cette sécrétion : elle a été attribuée aux cellules muqueuses du col, sans raisons suffisantes (CREVIER et collaborateurs 1954). Le facteur intrinsèque lui-même, isolé aux U.S.A. par PRUSOFF et collaborateurs 1953) et en Angleterre par LATNER et collaborateurs 1953-1954) est une mucoprotéïne de poids moléculaire compris entre 15.000 et 20.000, active à la dose de deux milligrammes.

C'est à la vitamine B 12 radio-active, marquée grâce au cobalt 60, qu'est dû l'isolement final du facteur intrinsèque. En effet grâce à ce dernier, un sujet normal, après ingestion d'une dose traceuse infime (0,5 gamma) en assimile la majeure part et ne perd dans ses matières fécales que 25 % environ de la radioactivité initiale. Un biermérien au contraire laisse perdre avec ses selles la quasi totalité de la vitamine B 12 radioactive, sauf si on lui fournit avec elle une préparation de facteur intrinsèque. Cette épreuve a servi de fil d'Ariane aux fractionnements (HEINLE et Collaborateurs 1952).

CINETIQUE DE LA FIXATION HEPATIQUE ET TISSULAIRE

Après avoir franchi la barrière digestive, grâce au facteur intrinsèque, la vitamine B 12 parvient au foie puis à tous les tissus.

Dans la veine sus-hépatique, le taux de vitamine B 12 est sensiblement le même que dans la veine mésentérique, comme ont pu le montrer COX et collaborateurs (1955) au cours de laparotomies chez les non Biermériens et chez les Biermériens supplémentés en facteur intrinsèque.

L'injection d'une dose de vitamine B 12 relativement importante en regard de l'assimilation journalière physiologique, mais relativement faible en regard des réserves hépatiques, a permis de démontrer un fait inattendu : la faible avidité du foie, qui s'exprime par une déperdition urinaire massive. Ainsi la déperdition urinaire atteint parfois 50 % dans les douze heures qui suivent l'injection musculaire de cent gammas et 78 % après l'injection de 500 gammas (CHOW 1950, WOLFF et collaborateurs 1951, SOKOLOFF et collaborateurs 1952). L'avidité du foie n'est pas meilleure

chez les Biermériens dont le foie devrait pourtant être appauvri en vitamine B I2. On doit en conclure que la fixation tissulaire de la vitamine B I2 ne peut se faire qu'avec une lenteur remarquable.

La faible avidité du foie et des tissus a été utilisée élégamment comme principe d'expérience de détection du facteur intrinsèque. On donne per os une dose traceuse infime de vitamine B I2 radioactive, et aussitôt on injecte une dose massive (1000 gammas) de vitamine B I2 naturelle, non radioactive, par voie musculaire ou sous-cutanée. Cette injection "rince" l'organisme et entraîne vers les urines avec la majeure partie de la vitamine naturelle une partie de la vitamine B I2 marquée assimilée : 5 à 30 % de la dose traceuse environ. Chez les Biermériens, qui n'ont assimilé presque aucune radio activité, on ne voit apparaître dans les urines que moins de 1 à 2 % de la dose traceuse (SCHILLING 1953).

Il était logique que, par analogie avec la fixation thyroïdienne de l'iode hormonal, la cinétique de la fixation hépatique du cobalt vitaminique marqué soit analysée. Elle l'a été directement aux U.S.A. par GLASS et COLLABORATEURS (1954 et 1955), par l'application d'un compteur sur le foie et indirectement en Angleterre par MOLLIN et Collaborateurs (1956) par le calcul de la clearance.

La radioactivité hépatique, mesurée à travers la peau par un compteur, augmente graduellement jusqu'au sixième jour après l'injection d'une dose traceuse de vitamine B I2 au cobalt 60, et se maintient en plateau pendant plusieurs semaines : après trois mois, la radioactivité hépatique supplémentaire due au cobalt 60 atteint encore 86 à 94 % de son niveau initial (GLASS, 1954). La période physiologique du cobalt 60 est de 5 années environ avec un rayonnement gamma intense et pénétrant, et la "Période biologique" de la vitamine B I2 marquée dans le foie semble, elle aussi, très longue. La sécurité impose donc de n'utiliser chez l'homme qu'une dose traceuse infime (3 microcuries au total, selon GLASS).

Le foie répond par la sommation des fixations quand on renouvelle les injections traceuses dans les limites indiquées.

Cette propriété a permis à GLASS d'étudier le sort de la vitamine B I2 donnée non plus en injections, mais en ingestions succes-

sives,

.... et de mettre en évidence un fait imprévu. Quand un sujet normal ingère un gamma de vitamine marquée, la fixation hépatique égale celle produite par l'injection de 81 % de cette dose. Quand le même sujet ingère des doses croissantes, le rendement de l'absorption s'effondre : "l'équivalent parentéral" d'une injection de 5 gammas tombe à 22 % de cette dose et celui d'une ingestion de 50 gammas à 3 % environ de cette dose. GLASS en conclut que l'absorption du premier gamma de vitamine B I2 détermine un "blocage partiel" de la muqueuse intestinale, pour une durée de 24 heures environ. Il attribue ce blocage à la saturation d'un "accepteur" intestinal préparé par le facteur intrinsèque et destiné à la vitamine B I2, par analogie avec le métabolisme du fer. Le "Blocage partiel" ne peut être surmonté, bien au contraire, par un excès de facteur intrinsèque. Il peut l'être par une dose massive de vitamine B I2 donnée seule : avec 1000 gammas per os, GLASS estime que l'organisme assimile 10 à 20 gammas.

Les mesures de la clearance plasmatique de la vitamine B I2 au cobalt 58 (isotope intéressant par sa courte période) permettent à MOLLIN et COLL.(1956) de donner un autre aperçu de la fixation tissulaire. En effet, après une injection parentérale minime (1,5 gamma de vitamine marquée), l'excrétion urinaire est infime, et la courbe de radioactivité plasmatique s'abaisse d'abord rapidement, de plus de moitié en une heure, pour se stabiliser après 24 heures entre 3 et 25 % de la valeur initiale, et après trois jours entre 0 et 8 % de la valeur initiale.

LE BESOIN QUOTIDIEN EN VITAMINE B I2.

Le besoin quotidien en vitamine B I2 peut être chiffré aux environs de 1 gamma d'après la quantité minima (une unité U S P) qu'il faut injecter chaque jour à un Biermérien pour assurer un traitement correct (WEST et collaborateurs 1949; SPIES et collaborateurs 1949). On aboutit au même ordre de grandeur en observant les suites de la gastrectomie totale.

On est frappé par la concordance entre cette quantité et celle que le tube digestif assimile chaque jour dans les conditions normales d'après GLASS. Ces données concordent encore avec le fait que la vitamine B I2 ne quitte pas l'organisme : il n'y a pratiquement pas d'élimination

urinaire physiologique. Ces données concordent encore avec la pérennité de la fixation hépatique de la vitamine B I2 radioactive, démontrée par GLASS.

L'organisme normal semble donc n'assimiler de vitamine B I2 que pour sa consommation quotidienne grâce au jeu du "Bloc de la muqueuse". Néanmoins, il ne vit pas au jour le jour, puisqu'il a acquis antérieurement une provision immense de cette vitamine, provision sans commune mesure avec les réserves hépatiques de vitamines A, BI, B2, PP, C, qui s'épuisent en quelques semaines de carence.

Le contraste entre l'avidité de l'intestin préparé par le facteur intrinsèque pour assimiler un gamma de vitamine B I2, et son indifférence à des offres supérieures, est parallèle au contraste entre l'avidité du foie et des tissus pour une dose infime injectée, et leur faible tolérance à l'égard d'une administration massive. Tout concourt à ne former qu'avec lenteur la réserve en facteur anti-pernicieux. Tout concourt à n'y puiser qu'avec une égale lenteur.

LES PREUVES DE L'AVITAMINOSE B I2 DANS L'ANEMIE PERNICIEUSE

La réalité de l'avitaminose B I2 dans l'anémie pernicieuse a été démontrée de la façon la plus directe par WOLFF et DROUET en 1951, dans des fragments de ponction biopsie du foie, grâce à l'extrême sensibilité du dosage bactériologique. Le taux de vitamine B I2 est effondré : 0,065 gamma par gramme en moyenne, soit dix fois moins que chez les sujets normaux. La carence en vitamine B I2 a été vérifiée identiquement dans des fragments de biopsie gastrique pesant une dizaine de milligrammes (WOLFF et F. BESANCON 1955). Dans le sérum le taux de vitamine est également réduit au dixième environ de sa valeur normale, étant toujours inférieur à 100 milligrammes par litre - (MOLLIN et ROSS, 1953).

Fait capital et conforme à une loi générale de la vitaminologie, tout se passe comme si la vitamine B I2 des tissus était mobilisée pour maintenir un taux sérique normal aussi longtemps que possible. En effet, après l'épuisement complet, les auteurs anglais ont vu le sérum retrouver une concentration normale en vitamine B I2 après l'injection d'une quantité minime (quelques gammas) incapable de reconstituer les réserves du foie.

.....

Le même phénomène explique le paradoxe apparent de la clearance de la vitamine B 12 chez les Biermériens. Les tissus de ces sujets, bien que carencés, retirent la vitamine B 12 du plasma plus lentement que ceux des sujets normaux (MOLLIN et Collaborateurs 1956). Les chercheurs anglais montrent le rôle que joue le pouvoir de fixation vitaminique du sérum qui est décelable in vitro. Cette capacité est loin d'être saturée chez les Biermériens, et doit être satisfaite en priorité, avant celle des tissus. Cette compétition est éclairée par la comparaison avec la leucémie myeloïde chronique, où, malgré un taux sérique déjà excessif de vitamine B 12, la capacité virtuelle de fixation in vitro est normalement élevée : chez ces malades, la clearance plasmatique de la vitamine B 12 radioactive est encore plus ralentie que dans l'avitaminose B 12.

LE MECANISME DE L'AVITAMINOSE

L'avitaminose B 12 résulte chez les Biermériens de l'achylie, qui comporte la perte du facteur intrinsèque (ou sa chute au-dessous d'un seuil de sécrétion extrêmement bas), et l'achylie est due à la gastrite atrophique du fundus. A Charles DEBRAY, R. LAUMONIER et F. BESANCON (1955), la biopsie gastrique de cinquante Biermériens a montré que cette gastrite atrophique est banale si l'on regarde les lésions élémentaires, et que son originalité réside dans des caractères non pas qualitatifs, mais quantitatifs : intensité de l'indifférenciation cellulaire (non absolue), extension de la gastrite au fundus tout entier, ancienneté et irréversibilité des lésions enfin. Ces deux derniers caractères sont importants. Le propre des gastrites est d'évoluer, et de pouvoir se réparer lentement à condition que les lésions ne soient pas trop intenses et que le patient ne soit pas trop âgé. Si l'on compare le délai qui s'écoule entre la gastrectomie totale et l'anémie mégaloblastique, on doit reconnaître que le même délai - plusieurs années - est offert à la gastrite pour se réparer avant que survienne l'anémie pernicieuse. Ainsi s'explique que cette anémie fasse figure de maladie tardivement acquise et de maladie rare, car il est très rare qu'une gastrite atrophique atteigne l'intensité et l'ancienneté nécessaires. Quand une anémie de BIERMER se manifeste, elle

révèle un drame qui se joue lentement depuis plusieurs années, dans l'estomac d'abord, puis dans le foie et les autres tissus, entrepôts du facteur anti-pernicieux.

Après la guérison les Biermériens conservent leur achylie à tout jamais. CASTLE l'avait déjà montré, dans ses expériences sur l'effet thérapeutique de la viande mélangée au suc gastrique. La vitamine B₁₂ au cobalt ⁶⁰Co permis à HEINLE et COLL (1952), MEYER et COLL (1953), CALLENDER et COLL (1954) de confirmer que les anciens BIERMERIENS, faute de facteur intrinsèque, laissent se perdre avec leurs matières fécales près de 90 % de la dose traceuse ingérée : la déperdition s'abaisse de 25 à 30 % environ, si on leur rend du suc gastrique normal. Ils se comportent donc comme les gastrectomisés totaux.

Paradoxalement, quelques Biermériens peuvent impunément, sans le moindre trouble hématologique ou neurologique, abandonner tout traitement pendant plusieurs années. R. WOLFF et F. BESANCON (1955) ont constamment trouvé dans leur sérum un taux extrêmement bas de vitamine B₁₂ - En pareil cas, les réserves du foie et des tissus en facteur antipernicieux sont épuisées (vérifié par biopsie gastrique). Ces auteurs en ont conclu que ces "bien portants" vivent au jour le jour, incapables d'absorber davantage qu'une misérable quantité de vitamine B₁₂ immédiatement requise pour la consommation de l'organisme, incapables de reconstituer leur réserve hépatique en facteur antipernicieux. Cette avitaminose B₁₂ latente est dangereuse à plus d'un titre.

ROLE BIOCHIMIQUE DU FACTEUR ANTIPERNICIEUX

La connaissance en est actuellement encore fragmentaire, en partie hypothétique et puisée pour une bonne part à l'étude d'organismes inférieurs tels que les bactéries.

L'Intervention du facteur antipernicieux dans les transméthylations :

La transméthylation découverte par Du Vigneaud et Coll. (1939) est mise à profit en thérapeutique sous la forme des facteurs "lipotropes" qui sont des donateurs de radicaux méthyles. Or la vitamine B₁₂ est douée du pouvoir lipotrope (DRILL et collaborateurs 1949).

.....



La biosynthèse de la méthionine chez le poussin est favorisée par la vitamine B 12, et celle-ci peut suppléer à la choline chez le rat. Chez le colibacille, la vitamine B 12 interviendrait dans la méthylation de l'homocystéine pour la transformer en méthionine (DAVIS et collaborateurs 1950).

C'est le groupement cyanhydrile mobile de la vitamine B 12 qui serait susceptible de se transformer en formol puis en méthyle échangeable. Le formol est considéré actuellement comme une plaque tournante essentielle du métabolisme intermédiaire., intervenant encore dans la formation du glycoecolles, de l'acétone, des bases puriques et pyrimidiques (WELCH et NICHOL 1952).

L'INTERVENTION DANS LE METABOLISME DES NUCLEOPOTEIDES

Ici nous touchons de plus près le rôle du facteur antipernicieux dans l'hématopoïèse . Nous nous rapprochons si l'on peut dire, du noyau des mégalo-blastes. La vitamine B 12 enrichit les microorganismes en acide ribonucléique, le foie du rat en acide nucléique. (ROSS et collaborateurs 1952).

La synthèse d'un nucléoside, la thymidine paraît être en cause. La thymidine (combinaison de la thymine pyrimidique, avec le ribofuranose, sucre lui-même présent dans la molécule de vitamine B 12) est capable de suppléer à la carence en vitamine B 12 non seulement chez les lactobacilles (WRIGTH et collaborateurs 1948), mais même chez les Biermériens à la dose de 0,10 à 0,20 g. par jour (HAUSSMANN 1949).

Le schéma échafaudé par VILTER (1950) présente l'acide folique comme nécessaire à la construction de la thymine, et la vitamine B 12 comme intervenant ensuite dans la synthèse de la thymidine, pierre importante dans l'édification chimique du noyau des cellules.

L'INTERVENTION DANS LA SYNTHÈSE DE L'HEMOGLOBINE

Dans l'anémie pernicieuse, la vitamine B 12 relève au-delà de la normale le taux de la protoporphyrine libre des hématies. Chez le lapin normal, la vitamine B 12, comme l'acide folique, détermine une augmentation considérable du taux de cette protoporphyrine, en même temps que du nombre des hématies à condition que du glycoecolles soit utilisable pour cette synthèse (Henri BENARD, Alfred GAJDOS et Madame GAJDOS-TOROK, cités par GAJDOS en 1952).

Dans ces expériences, l'acide folique se comporte comme la vitamine B I₂.

L'INTERVENTION DANS LE METABOLISME DE L'ACIDE FOLIQUE

La vitamine B I₂ semble intervenir dans la transformation de l'acide folique en facteur citrovorum, dans des conditions expérimentales très spéciales (DIETRICH et collaborateurs 1951).

INTERFERENCE AVEC LES ENZYMES

La vitamine B I₂ pourrait jouer en donateur du radical cyanhydryle, un rôle d'inhibition d'enzymes et en accepteur du même radical, un rôle de détoxication. Elle activerait les d-aminases dans un sens favorable à la synthèse protéique.

ABSENCE D'ACTION SUR LES MEGALOBLASTES IN VITRO

Aucun mégalo-blaste ne résiste à l'acide folique, in vivo comme in vitro. Au contraire la vitamine B I₂ est inefficace contre certaines anémies mégalo-blastiques (UNGLEY 1950), et elle est inefficace sur les mégalo-blastes de Biermériens in vitro (FRANCO et collaborateurs 1951, THOMPSON 1952). Mais le fait est contesté par PERREIRA (1953). Soulignons que la vitamine B I₂ agit fort bien in situ, quand on l'injecte dans la crête iliaque d'un Biermérien (HORRIGAN et collaborateurs 1950).

PROPRIETES DIVERSES

La vitamine B I₂ agit sur l'anabolisme. Elle entrave l'amaigrissement déterminé par la thyroxine, mais non le catabolisme protéique déterminé par la cortisone chez le rat (RUPP et collaborateurs 1953). Dans l'anémie protéoprive du rat, elle aide la restauration (ASCHKENASY et collaborateurs 1951). " Ces aperçus indiquent à quel point la présence du facteur antipernicieux dans bien d'autres tissus que le foie, et son intervention dans bien d'autres fonctions que l'hématopoïèse donnent aux avitaminoses B I₂ le caractère de maladies générales dont ne nous sont encore perceptibles que les manifestations les plus grossières et les plus qualitatives". (Professeur Ch. DEBRAY).

LE TRAITEMENT ACTUEL DE L'ANEMIE DE BIERMER

Le traitement de l'anémie pernicieuse est devenu plus simple depuis que le besoin quotidien en vitamine B I2 (1 gamma au minimum) et que le rendement des diverses techniques d'administration nous sont connues. Néanmoins les variations individuelles de sensibilité et les aléas de l'évolution rendent nécessaire la surveillance régulière des Biermériers.

M E D I C A T I O N S

La Vitamine B I2 :

- La Vitamine B I2, devenue la médication usuelle des Biermériers, n'est plus extraite du foie, mais est préparée industriellement à partir de cultures de streptomycètes. Elle est atoxique et constamment efficace.

Elle agit sur les signes nerveux et permet une posologie relativement précise. Elle rend facile l'usage de fortes doses, ne détermine pas de réactions d'intolérance, ni même de poussées éosinophiliques.

Ainsi l'avènement de la vitamine B I2 a amélioré l'efficacité neurologique du traitement (par les posologies élevées permises) ainsi que son confort (espacement des injections et voie orale possible). Il est capital d'être informé du rendement des nombreuses techniques d'administration car, ce qui compte pour le malade, c'est la quantité de vitamine B I2 effectivement retenue.

- Par voie intramusculaire : le rendement est d'autant meilleur, c'est-à-dire la déperdition urinaire d'autant moindre, que la posologie est plus faible : le rendement atteint près de : 0

- 100 % quand on injecte 1 gamma de vitamine B I2.
- 50 % quand on en injecte 100 gammas,
- 20 à 30 % quand on en injecte 1000 gammas.

.....

c'est-à-dire que, dans ce dernier cas, l'organisme en retient 200 à 300 gammas. Rappelons que les réserves tissulaires d'un organisme normal sont estimées à environ 25⁰⁰ gammas.

- Par voie orale : la vitamine B 12 seule est utilisable, à condition que l'on emploie une posologie massive.

- 100 gammas ne sont qu'inconstamment efficaces,

- 1000 gammas sont efficaces mais avec un rendement de 2 % environ dans ce cas l'organisme assimile effectivement 20 gammas.

Avec 3000 gammas, le gain d'efficacité est modeste car le rendement s'abaisse à 1 % -

La vitamine B 12 associée au facteur intrinsèque sous forme de comprimés réalise une thérapeutique efficace avec un minimum de principes actifs. Deux comprimés par jour suffisent mais ce traitement ne permet que l'absorption de quelques gammas par jour de vitamine B 12; il doit donc être interrompu, sous peine de prompt rechute avec ou sans accidents nerveux.

L'hépatothérapie et la gastrothérapie :

sont d'efficacité certaine, mais ne permettent qu'une posologie relativement faible, peu constante et peu précise.

L'acide folique et le facteur citrovorum sont en désuétude. Leur avantage (qui était l'administration per os) ne compensait pas leur impuissance à guérir comme à prévenir les accidents nerveux, ni même à maintenir la rémission hématologique. L'association d'acide folique et de vitamine B 12 n'a pas d'intérêt dans l'anémie pernicieuse.

Les transfusions dans les formes très graves, ne sont pas d'une innocuité certaine, car les Biermériens les tolèrent assez mal. Il semble que la vitamine B 12 suffise dans la grande majorité des cas, pourvu que le malade soit maintenu au repos absolu pendant les premières semaines.

TRAITEMENT D'ATTAQUE

Il est essentiel d'avoir un diagnostic ferme avant de commencer le traitement. Le geste de la ponction sternale est si simple qu'il n'est pas une cause de retard en cas d'urgence. S'il est négligé on s'expose à bien des hésitations quand il s'agira de prendre la responsabilité d'un traitement d'entretien perpétuel. Le traitement d'attaque de l'anémie pernicieuse doit obligatoirement utiliser la voie parentérale. L'unanimité des hématologistes s'est faite sur ce point, non pas que la vitamine B 12 ne soit pas active par voie digestive, comme l'ont vérifié expérimentalement les chercheurs du "JOHNS HOPKINS HOSPITAL" mais ce qui est vrai sur le plan expérimental est critiquable sur le plan de la clinique thérapeutique. Il est bien établi en effet que, chez les Biermériens en état d'anémie grave, la réponse hématologique est plus rapide et plus complète lorsqu'on administre la vitamine B 12 par voie parentérale.

Pour ce traitement d'attaque, des hématologistes également qualifiés se partagent en quatre opinions :

- les uns préconisent des doses faibles de l'ordre de 20 à 50 microgrammes par jour (CROIZAT, CREYSSEL, CAZAL, B. DREYFUS),
- d'autres préconisent des doses moyennes de l'ordre de 100 gammas (Jean BERNARD),
- d'autres encore des doses fortes (Paul CHEVALLIER et son Ecole),
- Certains enfin aux Etats Unis, des doses très fortes de l'ordre de 3.000 à 5.000 gammas.

En pratique la dose et le rythme des injections sont généralement de 1000 gammas trois fois par semaine. On n'oubliera pas ce que disait MINOT, à savoir que "Tout traitement qui élève lentement ou qui fait plafonner le nombre des hématies vers 4.000.000 est insuffisant". Un Biermérien correctement traité doit gagner chaque semaine entre 500.000 à 1.000.000 de globules rouges et doit dépasser 5.000.000 pour atteindre parfois 6.000.000 s'il présente un syndrome nerveux. L'administration de la vitamine B 12 à hautes doses fait disparaître tous les signes constitutifs du syndrome biermérien. De plus, elle a bouleversé le pronostic des formes neurologiques et pose le problème de la réversibilité des lésions

.....

nerveuses de l'anémie de BIERMER, jusque là assez exceptionnelle. Sous l'influence de la vitamine B I2 à 1000 gammas, les troubles moteurs et les troubles de la sensibilité profonde disparaissent rapidement et d'une façon souvent spectaculaire, même dans les formes intenses et anciennes. Les troubles de la sensibilité subjective sont plus rebelles et nécessitent un traitement plus prolongé.

La vitamine B I2 ne permet pas seulement la régression quasi-constante du syndrome neuroanémique, elle empêche son apparition au cours du traitement.

- Au cours du "stade hypochrome" de la réparation, vers la fin du Ier mois, l'appoint d'un traitement martial a été préconisé mais sans documents à l'appui. D'ailleurs l'organisme des Biermériens n'a pas perdu de fer, puisqu'il n'a pas saigné, et les dépôts tissulaires, dont la sidérose hépatique est un exemple, sont mobilisables.

- Le traitement des rechutes éventuelles est le même que celui de la première atteinte. Jamais on n'a vu s'épuiser l'efficacité thérapeutique de la vitamine B I2 dans la maladie de BIERMER.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le but du traitement d'entretien perpétuel doit être exposé au malade afin qu'il en comprenne l'importance :

- Poursuivre l'amélioration des séquelles nerveuses, quand elles existent, car certains signes ne s'atténuent ou ne disparaissent qu'après plusieurs années de traitement assidu.
- Eviter les rechutes, spécialement les rechutes nerveuses par un traitement substitutif perpétuel.
- Contrôler régulièrement la formule sanguine, ainsi que l'évolution de la maladie gastrique qui est au centre de tout. Si, théoriquement, le traitement d'entretien d'un Biermérien dont le chiffre de globules rouges a été ramené à la normale par un traitement d'attaque correct, est parfaitement réalisé par l'administration parentérale de 20 à 100 gammas de vitamine B I2 chaque semaine, par contre, pour des raisons pratiques évidentes, les cliniciens, en majorité, préconisent de réaliser le traitement d'entretien par voie buccale.

En effet, il en est de l'anémie pernicieuse comme du diabète. Le diabétique fait toujours des difficultés pour se faire administrer en une ou plusieurs injections, les quantités d'insuline nécessaires. De même, jadis, les Biermériens qui devaient être soumis à des traitements par des injections répétées d'extrait hépatique, présentaient fréquemment des rechutes parce qu'ils avaient refusé de se plier à un traitement régulier par injections.

C'est un gros progrès thérapeutique que de rendre acceptable un traitement d'entretien, qui doit être administré sans défaillance durant toute une vie, grâce à une médication donnée par voie orale. Ici le clinicien a le choix entre :

- l'administration de vitamine B 12 pure à raison de prises hebdomadaires de 1000 gammas qui nécessitent une surveillance attentive en raison des inégalités d'assimilation d'un malade à l'autre.
- et les préparations associant de plus faibles quantités de vitamine B 12 au facteur intrinsèque : deux comprimés, contenant chacun 7,5 gammas de vitamine B 12 sont presque toujours suffisants, à condition d'être pris tous les jours sans interruption, ce qui est rarement obtenu; à condition aussi que le patient n'ait pas de diarrhée.

Certains préfèrent toutefois, surtout en cas de séquelles nerveuses, s'en tenir à la thérapeutique parentérale à raison d'une ou deux injections par mois.

Dans leur diversité, ces schémas résultent d'une préoccupation commune : concilier le confort et la sécurité. On ne saurait trop le répéter, en effet le meilleur traitement est celui que le Biermérien accepte de continuer sans interruption.-

O
O O O O O
O

DUREE DE LA CHARGE EN VITAMINE B 12

Les deux observations qui font l'objet principal de notre travail inaugural ont l'intérêt de montrer à la fois l'action spectaculaire du traitement de l'anémie pernicieuse par la vitamine B 12 et le long délai nécessaire pour observer une récurrence de l'affection. Les deux malades, traités dans le service de notre maître, le professeur ARON, n'ont observé aucun traitement après la première cure. Ils ont récidivé quatre et cinq ans après le premier traitement qui les avait stabilisé.

OBSERVATION N° I :

Monsieur MEN... Louis, 72 ans, est horticulteur.

Il entre dans le Service le 14 Avril 1948 pour une hémorragie intestinale - On ne signale rien dans les antécédents.

Il présente un mauvais état général caractérisé par une pâleur cireuse, une anémie importante (L'examen sanguin montre 1.870.000 GR ET 4.800 GB).

Un mélaena abondant révèle l'hémorragie intestinale.

Le malade est traité et reçoit plusieurs transfusions sanguines.

Les radiographies pratiquées permettent d'écarter le diagnostic de néoplasme intestinal.

L'étiologie de ce mélaena n'est pas retrouvée.

Le malade sort apparemment guéri le 27 Septembre 1948. Son chiffre de globules rouges est remonté à 3.450.000 et celui des globules blancs est à 7.200 -

- le 26 Janvier 1953, le malade est à nouveau hospitalisé. Depuis Décembre 52 il se sent fatigué et sans force. Il a perdu l'appétit et souffre de vomissements. Il se plaint de maux de tête, de douleurs thoraciques. Finalement il a dû s'aliter à son domicile.

Devant l'aggravation de ces symptômes, il entre à l'hôpital.

.....

A l'examen :

On note surtout sa pâleur cireuse qui atteint les téguments et les conjonctives; il est amaigri, fatigué, très asthénique . La sensation de froid intense domine tous les signes fonctionnels.

L'examen cardiovasculaire est normal, sa TA est à 12-6

L'examen pulmonaire est normal.

A l'examen abdominal on note un abdomen légèrement ballonné.

Un foie un peu augmenté de volume, pas de splénomégalie.

Sa température est aux environs de 38° et redescendra progressivement à 37° après 8 jours de traitement.

Ce traitement comprend :

- 4 transfusions sanguines à raison d'une tous les deux jours,
- ficarmone et fer
- vitamine B 12 - 100 gammas.

Examens complémentaires : Groupe sanguin O Rh +

A son entrée :

- Urée : 0 g.20 %.
- Urines : ni albumine ni sucre
- Vitesse de sédimentation 115 - 124 - 129
- Numération et formule sanguines :

GR : 1.060.000	Hb : 35 %	VG : 1,5
GB : 5.200	L : 29	Aniso macrocytose
PN : 59	M ⁿ : 10	quelques mégaloctes
PE : 0	M ^{tes} : 2	

Myelogramme : Eléments de séries granulocytaires

promyelocytes	1	{	74 %
myelo.neutro.	40		
poly.neutro.	32		
poly.eosino.	1		

.....

Eléments de séries agranulocytaires

Lymphocytes	20	{	26 %
Mononucléaires	4		
Monocytes	1		
Plasmocytes	1		

Eléments nucléés de la série rouge :

proerythroblastes	24	{	88 %
erythro.baso.	21		
érythro.polych.	9		
érythr.acido.	34		

Mégacaryocytes en petit nombre.

REMARQUE :

- Un certain nombre d'érythro. jeunes ont un noyau perlé, sans avoir les caractères typiques des mégaloblastes (volume exagéré).
- Aspect anormal de certains myélocytes (noyau déformé et volume nettement exagéré),
- Nombreux corps de JOLLY dans les hématies.
- De plus, certains érythroblastes présentent un asynchronisme nucléocytoplasmique : l'évolution du cytoplasme étant en avance sur celle du noyau.

Ces différents caractères permettent d'envisager le diagnostic de BIERMER.

B W : Kahn : +++

Meinicke négatif

B W : + --

Le 3 Février 1953 : ex. du liquide de tubage gastrique :

acidité totale : 0 g.25 %o

acide chlorydrique libre : néant

Le 4 Février 1953 : N F : GR : 2.870.000 hb : 65 % VG : I, I3

GB : 8.000

L : 24

PN : 63

Mⁿ : 6 Anisocytose

PE : 3

M^{tes} 4

.....

Le 9.2.53 : Ex. du fond d'oeil :

OD : normal

OG : quelques vestiges d'hémorragie du vitré

Le 10.2.53 GR : 3.500.000 Hb : 75 % VG : 1,05
 GB : 6.600 L : 21
 PN : 45 Mⁿ : 25 Anisomacrocytose
 PE : 0 M^{tes} : 9

Le 11.2.53 : Examen du fond d'oeil

OG : reliquats d'hémorragie du vitré sans signes d'artériosclérose rétinienne. Papille légèrement floue. Tension artérielle rétinienne élevée : 90 mm.

Le 13 Février 1953 - Examen de selles :

Parasites et oeufs : Néant

Sang : réaction de KASTLE MEYER négative

Le 19 Février 1953 - N F

GR : 4.280.000 Hb : 85 % VG : 1
 GB : 8.600 L : 28
 PN : 63 Mⁿ : 2 Anisocytose
 PE : 5 M^{tes} : 2

Le 6 Mars 1953 : B W KAHN négatif

Meinicke négatif

BW : + + -

Le 27 Février 1953 : Le malade sort apparemment guéri, il a repris 4 Kgs.

Le malade rentre dans le Service le 23 Juillet 1958 pour oedème de la jambe droite.

L'interrogatoire nous apprend qu'il n'a suivi aucun traitement depuis sa dernière hospitalisation.

Depuis un mois la malade souffre d'oedème de la jambe droite, qui survient le soir, à la fatigue, à la marche, ou même simplement à la station debout ou assise.

Il a consulté un médecin qui conseille l'hospitalisation après avoir essayé un traitement phlébologique sans résultat.

A son entrée dans le Service, on est d'emblée frappé par la pâleur intense, cireuse des téguments, muqueuses et conjonctives du malade. S'il ne paraît pas amaigri, il se plaint d'une asthénie intense.

Sa langue est décapillée, lisse, vernissée.

On note un oedème de la jambe droite. Sa température est normale à 37°.

Il n'y a pas de troubles digestifs : pas de douleurs abdominales selles normales, pas de melaena.

Pas de troubles nerveux : les réflexes sont normaux.

L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique. La TA est à 10 - 6.

L'examen pulmonaire est normal, rien à signaler à la radioscopie.

Examens complémentaires :

Urines : histologie : pas de leucocytes, pas d'éléments du sang. Pas de cylindres.

Rares cellules épithéliales

bactériologie : pas de germes, pas de B.K.

Chimie : ni sucre, ni albumine

Urée sanguine : 0g.25 %

N F	GR	: 2.400.000	Hb	: 50 %	VG	: 1,02
	GB	: 3.400	L	: 21		
	PN	: 62	M ⁿ	: 17		
	PE	: 0	M ^{tes}	: 0		

V S : 35-65-I43

Un traitement hépariné est institué à raison de 150 mg toutes les 8 h. pendant 48 heures.

Le 29 Juillet 1958 : Examen de selles : pas de sang
réaction de KASTLE MEYER négative.

Le 30 Juillet 1958 : BW +- -

VDRL douteux

Meinicke - - -

Kahn - - -

Myélogramme : Eléments nucléés de la série rouge :

Mégaloblastes baso.	30	{	71 %
Mégaloblastes polych.	25		
Mégaloblastes acido.	16		

Série granulocytaire :

myéloblastes	3	{	77 %
promyélocytes	7		
myélocytes	19		
métamyélocytes	9		
poly.neutro.	33		
poly.éosino.	6		

Série agranulocytaire :

lymphocytes	18	{	23 %
histiocytes	3		
plasmocytes	2		

- Dans la série rouge, on note un nombre important de mégaloblastes surtout basophiles. Les autres éléments de la série sont fréquemment en mitoses typiques ou atypiques.

- Dans la série myéloïde on remarque quelques éléments à noyaux de morphologie irrégulière.

On met le malade au traitement par la vitamine B I2.

Le 1.8.58 - Cholestérol total : 1 gr.20‰

Cholestérol estérifié : 0 g. 50 ‰

Rapport : 41 %

.....

Le 6.8.58 : N F GR : 2.080.000 Hb : 50 % VG : 1.09
 GB : 3.200 L : 33
 PN : 56 Mⁿ : 11
 PE : 0 Mtes : 0

Le 7.8.58 : Examen du sang : 18 % de réticulocytes.

Le 9.8.58 : On ajoute les extraits de foie au traitement par la vitamine B I2.

Le 12.8.58 : N.F
 GR : 3.320.000 Hb : 75 % VG : 1,08
 GB : 5.100 L : 29
 PN : 49 Mⁿ : 18
 PE : 4 Mtes : 1

Le 16.8.58 : Le malade sort du Service, bien amélioré, devant poursuivre son traitement chez lui.

Sa TA est à II-6

o o o o o
 o

OBSERVATION N° 2

Monsieur RIV..... Maurice âgé de 51 ans est charron.

Il entre dans le Service le 4 Mars 1954 pour fatigue intense.

On ne signale rien dans les antécédents.

Il a cessé son travail depuis trois semaines car il se sent très fatigué. A perdu l'appétit et souffre de céphalées; il se plaint de vomissements bilieux 1 à 2 heures après les repas, vomissements abondants datant d'un mois.

A l'examen :

Tout d'abord on note : une pâleur cireuse des téguments, des conjonctives. Puis on s'aperçoit que le malade répond mal aux questions : il est confus, obnubilé, s'arrête à des idées fixes; exécute mal et avec retard les ordres qui lui sont donnés; il reste fixé sur l'ordre précédent.

.....

On ne retrouve aucune symptomatologie évoquant une hémorragie externe ou interne : ses selles sont de consistance et de coloration normales.

Il boit 2 litres de vin par jour.

Sa température oscille entre 37 et 38°

Appareil digestif

- Légère augmentation du volume du foie. (2 travers de doigt)
- pas de splénomégalie
- Abdomen souple non douloureux.

Appareil cardio-vasc. :

- TA : 15/4 bruits mous

Appareil respiratoire :

- Quelques ronchus à droite.

Appareil nerveux :

- Réflexes ostéotendineux normaux
- Réflexes cutanés abdominaux et crémastériens normaux.

Examens complémentaires :

- Groupage sanguin : O Rh +

5 Mars 54 : Urines : A = 0 S = 0 Acétone : 0

Urée : 0g.35 % o glycémie : 1 g.25 % o Bw = négatif

N F : GR : 720.000 Hb : 10 %

GB : 2.300 - sur 50 éléments

PN : 66 lymphocytes 18

PE : 0 mononucléaires : 8 Anisocytose intense
monocytes : 8

On prescrit un traitement de vitamine B 12 (100 gammas), extrait de foie et 6 flacons de sang à raison d'un tous les deux ou trois jours.

....

Le 11 Mars 1954 : Densité du sang : 1037

Densité du plasma : 1023
 protéïnes : 59
 hémoglobine : 8.6
 hématocrite : 16.7

N F : CR : 1.680.000 Hb : 30 %
 GB : 3.600 L : 19
 PN : 61 Mⁿ : 15
 PE : 0 M^{tes} 5

Myélogramme : Eléments des séries granulocytaires :

hémocytoblastes	7	(	
myéloblastes	1	(	
myélo.neutro.	55	(	86 %
myélo.éosino.	5	(	
métamyelo.neutro.	4	(	
métamyelo.éosino.	2	(	
poly.neutro.	10	(	
poly.éosino.	2	(	

Eléments des séries agranulocytaires :

lymphocytes	5	(	
mononucléaires	3	(	14 %
monocytes	1	(	
cellules réticulaires	3	(	
histiocytes	2	(	

Eléments nucléés de la série rouge :

proérythro.	25	(	
érythro.baso.	40	(	94 %
érythro.polych.	11	(	
érythro.acido.	18	(	

Diminution du nombre des mégacaryocytes.

Très forte hyperplasie érythroblastique avec :

- 1/ Mitoses fréquentes parmi les poérythroblastes basophiles
- 2/ Asynchronisme d'évolution nucléo-cytoplasmique parmi les acido-
dophiles;

(le cytoplasme est déjà éosinophilique alors que le noyau n'est qu'en voie de condensation).

.....

Hyperplasie myélocytaire; parmi ces dernières cellules, certaines ont un noyau de morphologie anormale et parfois même monstrueusement nucléolé.

D'autre part, on note un certain gigantisme cellulaire.

En réalité si certains caractères font penser à un BIERMER, d'autres sont plus nettement en faveur d'une affection maligne.

Il y aurait intérêt à ponctionner un ganglion pour déceler une déviation hématopoiétique possible.

Le 12 Mars 1954 : Calcémie : 100 mg %_o.
 Phosphore minéral : 48 mg
 Phosphatases alcalines : 1 U. Bodansky
 Phosphatases acides : 2,2 U. Plumel.

Acidité du tubage gastrique :

	: avant	:	:	:	:
	: histamine	:	I/4 h. après	:	I/2 h. après
	:	:	:	:	I h. après
acidité totale	: 15 meq	:	3 meq	:	2 meq
	:	:	:	:	- 2 meq
CL libre	: - 13	:	- 27	:	- 26
	:	:	:	:	- 28
acidité combinée	: + 2	:	- 24	:	- 24
tampon.	:	:	:	:	- 30
	:	:	:	:	:

Le 15 Mars 1954 - Ex. de selles : Présence d'oeufs d'ascaris.

- Le 17 Mars 54 N F GR : 2.980.000 Hb : 55 %
 GB : 4.300 L : 21 Anisocytose
 PN : 65 Mⁿ : 8 8% de réticulocytes
 PE : 1 M^{tes} : 5

- Le 18 Mars 1954

Electrophorèse PT : 53 g.
 A : 54,3 %
 Alfa I : 6,7 %
 Alfa II : 6,8 %
 Bêta : 13,1 %
 Gamma : 19,1 %
 Rapport : 1,20 normal

Le 29 Mars 1954 : N F : GR : 3.530.000 Hb : 70 % TA : I3-7
 GB : 4.000 L : I9
 PN : 62 Mⁿ : I3
 PE : 2 Mtes : 4

Le 5 Avril 1954 : N F : GR : 2.930.000 Hb : 55 %
 GB : 5.600 L : I1
 PN : 66 Mⁿ : I3 Anisocytose
 PE : 2 Mtes : 8

- Devant cette rechute du nombre des globules rouges on fait 3 flacons de sang à 3 jours d'intervalle.

Le 10 Avril 1954 : On prescrit 4c/j de notezine pendant 10 jours.

Le 15 Avril 1954 : N F : GR : 4.520.000 Hb : 90%
 GB : 4.900 L : I3
 PN : 59 Mⁿ : I8
 PE : 2 Mtes : 8

Adénogramme : lympho, jeunes et adultes - 86 %
 mononucléaires - 12 %
 polynucléaires - 2 %
 hyperplasie lymphoïde

Myélogramme : Éléments des séries granulocytaires
 myélo.neu. 19 (
 myélo.éosino. 1 (
 métamyélo.neutro. 37 (65%
 poly.neutro. 37 (
 poly.éosino. 2 (

Éléments des séries agranulocytaires :
 mononucléaires 18 (
 monocytes 1 (
 lymphocytes 9 (35%
 cellules riederiformes 6 (
 cellule monstrueuse 1 (

Éléments nucléés de la série rouge :
 pro-érythro. 2 (
 érythro.baso. 4 (13%
 érythro.acido. 7 (

Présence de cellules riederiformes à caractère monstrueux.

.....

Le 16 Avril : Compte-rendu des radiographies gastriques
1954

- pas de hernie diaphragmatique
- morphologie gastroduodénale subnormale

- Néanmoins la région prépylorique paraît un peu marécageuse, moins dense, avec une raideur au niveau de la partie horizontale de la petite courbure et un nouvel examen radiologique de l'estomac sera demandé ultérieurement.

Le 28 Avril 1954 NF : GR : 3.630.000 Hb : 70 %
 GB : 4.300 L : 30
 PN : 54 Mn : 8
 PE : 3 Mtes: 5

Le 4 Avril 1954 - Acidité gastrique

	I/4 h. avant :	I/4 h. après :	I/2 h. après :	3/4 h. après :	I h. après :
	histamine				
Volume	35 cc	14 cc	10 cc	9cc	12 cc
Acidité totale	+ 3 meq	+ 3 meq	+ 3 meq	+ 3 meq	+ 3 meq
CL libre	- 40	- 35	- 44	- 35	- 26
Acidité temporaire	- 37	- 32	- 32	- 32	- 23

Le 5 AVRIL 1954 : Cholestérol total : 2 g.70 %
 Bilirubine totale : 4 mg
 Bilirubine directe : Néant
 Test de Mac LAGAN : 18 unités Vernes
 Test de Hanger : positif +
 Test de Gros : négatif
 Rouge colloïdal : négatif
 KUNKEL phénolique : négatif

On ajouta le protoxalate de fer au TT

Le 18 Mai 1954 N F GR : 3.520.000 Hb : 70 %
 GB : 7.900 L : 21
 PN : 63 M^a : 14 Anisocytose
 PE : 0 M^{tes} : 2

Le 22 Mai 54 - Examen des selles : réaction de KASTLE MEYER : négative

Le 25 Mai 1954 : Nouvelles radios d'estomac

Compte-rendu radiologique (1e 18.5.54). On note une certaine rigidité de la région prépylorique. On refait le 25.5.54 un examen sous morphine; la petite courbure paraît bien souple; cependant il existe toujours un petit drapé de la grande courbure prépylorique qui demande à être surveillée de près et à être revue dans un mois.

Le 29 Mai 1954 : Urée : 0 g.40 %
 Temps de saignement 17' 30"
 Temps de coagulation : 16'
 Rétraction du caillot normale.

Le malade est en bon état général. Il a grossi de 4 Kgs.

Le 31 Mai 1954 :

On conclut à une anémie secondaire en rapport avec une lésion néoplasique prépylorique de la grande courbure et il est transféré en chirurgie pour laparotomie exploratrice.

Il revient le 22 Juin 1954 du Service de Chirurgie où il a été opéré.

Compte-rendu opératoire du 10 Juin 1954 :

Médiane sus-ombilicale

L'exploration minutieuse de l'estomac et en partie de la portion prépylorique de la petite courbure ne montre aucune de lésion ni ulcéreuse ni néoplasique. trace

Rien à la rate ni au foie.

Absolument aucune adénopathie ni mésentérique, ni mésocolique.

Fermeture sans drainage.

Le 24 Juin 1954 NF - GR : 3.900.000 Hb : 80%
 GB : 3.600 L : 28
 PN : 65 M^a : 6
 PE : 1 M^{tes} : 0

.....

Le 26 Juin 1954 NF : GR : 4.200.000 Hb : 90%
 GB : 6.000 L : 24
 PN : 72 Mⁿ : 2
 PE : 0 M^{tes} : 2

Le malade sort le 2 Juillet 1954 avec le diagnostic d'anémie pernicieuse.
 TA normale à I3-7 Poids 60 Kgs.

Le malade revient dans le Service le 28 Juillet 1958 :

- Apparition d'une pâleur depuis deux mois, pâleur qui s'accroît de jour en jour et s'accompagne d'asthénie sans anorexie.
- Depuis un mois, apparition d'œdèmes importants des membres inférieurs, plus discret au niveau du tronc et de la face.

Le malade est sans force, incapable d'accomplir la moindre tâche et souffre de dyspnée. Il a perdu une dizaine de kilos.

On ne retrouve pas de signes d'hémorragie interne ou externe.

Par ailleurs pas de troubles digestifs ni nerveux.

Le malade n'a suivi aucun traitement depuis son séjour en 1954 à l'hôpital.

A l'examen :

- Pâleur importante, teint cireux, conjonctives décolorées.
- Œdème des membres inférieurs et du tronc,
- Réflexes normaux.
- Auscultation cardiaque : souffle systolique
- TA : I5-8

Examens complémentaires :

Le 29 Juillet 1958 - Examen d'urines :

Histologie, pas de leucocytes, pas de cylindres, pas d'éléments du sang. Assez nombreuses cellules épithéliales.

Bactériologie : pas de germes, pas de B K

Chimie : A : 0 S : 0

.....

Le 30 Juillet 1958 - Urée : Og 25%

NF :	GR :	860.000	Hb :	20 %	VG :	I.I
	GB :	4.500	L :	23		Très forte <u>anisocytose</u>
	PN :	73	M ⁿ :	2		Poikilocytose.
	PE :	1	M ^{tes} :	1		Un érythrocyte

Myélogramme : - Eléments nucléés de la série rouge :

proérythroblastes	50	}	239%
érythro.baso.	80		
érythro.polych.	39		
érythro.acido.	70		

- Eléments de la série granulocytaire :

promyelo.	1	}	95%
myelo.neutro.	58		
myelo-éosino.	4		
metamyelo.	15		
polynutro.	14		
poly.éosino.	3		

- Eléments de la série agranulocytaire

lymphocytes	3	}	5 %
histiocytes	2		

Dans la lignée rouge, il existe certains éléments surtout au stade pro-érythroblastique qui ont des noyaux très déformés et très nucléolés. La chromatine est condensée sous un aspect perlé : ce sont des mégakaryoblastes. Au stage polychromatophilique et acidophilique, les noyaux sont fréquemment en mitose typique ou atypique; de plus il existe un asynchronisme évolutif; le cytoplasme paraît en avance sur l'évolution nucléaire.

Ces anomalies de la lignée rouge évoquent l'idée d'un BIERMER. Dans la lignée myéloïde il existe également quelques paramyélocytes.

On institue alors un TT : Vitamine B 12; extrait du foie et fer ; Ouabaine pendant 7 jours et 4 flacons de sang à raison d'un tous les deux jours.

.....

Le 30 Juillet 1958

Electrocardiogramme :

Rythme sinusal à 105/mi
 espace PQ = 0 s. 17
 axe électrique à 0°
 T plats en DI, DII, DIII
 TVL négatif et T plats en V5 V6

Conclusion : Trouble de la repolarisation myocardique ventriculaire gauche.

Le 31 Juillet 1958 :

B W négatif

Le 5 Août 1958 :

N F	:	GR	:	2.300.000	Hb	:	55%	VG	:	1,09
		GB	:	5.500	L	:	46			
		PN	:	40	M ⁿ	:	6			Forte anisocytose
		PE	:	8	M ^{tes}	:	0			Poikilocytose
										1 érythroblaste.

Le 6 Août 1958 :

Electrophorèse normale :

A	:	56 %
Alfa 1	:	3,5 %
Alfa 11	:	8 %
Bêta	:	13 %
Gamma	:	19,5 %

Rapport A/G = 1.27

Le 7 Août 1958 :

Examen de sang : 27 % de réticulocytes.

Le malade sort le 26.8.58 avec le diagnostic de maladie de BIERMER. On lui prescrit de continuer indéfiniment le TT à base de vitamine B 12, fer et extrait de foie.

.....

E N R É S U M É :

Notre premier malade

- a fait en 1948 un épisode anémique probablement en relation avec son hémorragie intestinale et a été traité avec succès par les transfusions sans que l'étiologie en ait été retrouvée.

En 1953, à l'occasion d'une nouvelle poussée anémique aiguë qui a fait porter le diagnostic de maladie de BIERMER, il a été guéri par un mois de traitement à la vitamine B I2 - 100 gammas. L'arrêt complet de tous soins et contrôles a amené une rechute en 1958 qui s'est révélée aussi sensible à la vitamine B I2.

Notre deuxième client

- a, lui aussi, à l'occasion d'un épisode anémique aigu, reçu avec succès de la vitamine B I2 100 gammas. Mais l'image radiologique de son estomac a conduit notre malade à la laparotomie exploratrice en l'absence de notre Maître ARON.

L'arrêt complet du traitement a provoqué chez lui une rechute quatre ans après, rechute qui a rapidement rétrocédé à la recharge en vitamine B I2.

o
ooooooo
o

C O N C L U S I O N S

Dans notre travail, nous avons rappelé l'histoire et les caractères cliniques de l' ANEMIE PERNICIEUSE, ou maladie de BIERMER. Nous avons particulièrement insisté sur sa thérapeutique qui a trouvé en la vitamine B 12 un traitement étiologique d'une haute efficacité. C'est pour cette raison que l'anémie pernicieuse devient de plus en plus rare. Dès le début anémique de l'affection, la vitaminothérapie en fait disparaître ses symptômes.

Peu d'observations dans la littérature médicale permettent d'évaluer la persistance de l'effet thérapeutique de la vitamine B 12.

Dans les dossiers du Service Hospitalier de notre Maître, le Professeur E. ARON, nous avons pu retenir deux observations identiques qui démontrent quasi-expérimentalement que le traitement de l'anémie pernicieuse par la vitamine B 12 est suivi d'une longue rémission. La récurrence après le premier traitement a été en effet de 4 ans dans un cas, de 5 années dans l'autre. Il semble ainsi que le stockage thérapeutique en vitamine B 12 au niveau du foie permet d'assurer pendant de longs mois un équilibre hématopoïétique normal.

o
ooooooo
o

B I B L I O G R A P H I E

+++++

ALBAHARY C.- Avitaminose B I2, anémie de BIERMER et autres anémies mégalo-
blastiques.- Concours médical - 1^o Septembre 1956, 78 n° 35,
3719-3721 (bibliogr).

BENHAMOU E.- Le traitement de l'anémie de BIERMER - Presse Médicale -
1934-45-929.

BERNARD J., SOULIER J.P. DREYFUS B., DAUSSET J. et MATHE J. - Confrontations
thérapeutiques - Presse Médicale - 18 Janvier 1956, 64, n° 5,
90-91.

BERTEAU P.- Signes, diagnostic et traitement de l'anémie de BIERMER -
Rouen Médical 1958, tome 2, 53-58.

BESANCON F.- L'avenir lointain des Biermériens guéris - Semaine des Hôpitaux,
N° 36, 14-6-55, 2098 - Encyclopédie Médic-chir., traité sang,
fasc. I3002 A 10 (7-1957).

BILSKI G., PASQUIER et M. CERF - Les traitements actuels de la maladie de
BIERMER. Le sang, n° 9, 1955 p.897-911
in La Semaine des Hôpitaux 1956, N° 28. p.1640

CANELAS H.M. et JAMRA M.A. - Action de la vitamine B I2 sur les syndrômes
neurologiques et hématologiques de l'anémie pernicieuse. Sté.
Française d'hématologie in la Presse Médicale 59ème année n° 60,
22 Septembre 1951, p.1249

CHEYMOL J.- Vitamine B I2 et principe antipernicieux
Semaine des Hôpitaux 1949 25.3.305

.....

CHEVALLIER P -

- L'ingestion d'extraits hépatiques dans la maladie de BIERMER.
Le sang 1938 II.226
- Nécessité de grosses doses de foie ou de vitamine B 12 dans l'anémie de BIERMER - Soc. Méd. de PARIS, n° 9, Décembre 1951.

CONLEY, GREEN et Coll.- La vitamine B 12 en traitement prolongé dans l'anémie pernicieuse - Am.J. of Méd XIII, 284-293, Septembre 1952, 13, N° 3 in la Semaine des Hôpitaux - PARIS, n° 25, 18/4/53, P.1285

CREYSSEL R., NORMAND J., PAYEN G., CHIPPAUX C., MOREL P., et CROIZAT P -
Problèmes et indications thérapeutiques au cours des anémies mégaloblastiques et macrocytaires.
Revue Lyonnaise Méd. 1955, 4, n° 6, 183-209.

CROIZAT P.- Classification des anémies.
La Revue du Praticien, n° 14, II.5.53 P.943

CROIZAT P., CREYSSEL R. et Coll. - Données statistiques sur l'évolution de l'anémie de BIERMER depuis l'introduction de la vitamine B 12 en thérapeutique.
Soc. Frsè d'hématologie, 18/II/54.
Le sang - 1955 - 26 (7) 733
La Presse Médicale, 15.I.55, n° 4. p.70 -

CROIZAT P., REVOL L., KARLIN R. (Madame) et CREYSSEL H. (Madame).
Le traitement de la maladie de BIERMER par l'association facteur intrinsèque - Vitamine B 12.
Essais cliniques d'une préparation.
La Presse Médicale, 2 Juillet 1958, 66, n° 52, 1204-1206 (bibliog.)

DUHAMEL Gérard - Maladie de BIERMER.
Le Concours Médical, n° 10, p.879, 10 Mars 1951.

DROUET P.L. et Coll.- Etude de la Vitamine B I2 hépatique par la ponction biopsie.

Premiers résultats dans la maladie de BIERMER.

Bulletins et mémoires de la Sté.Méd.des Hôpitaux de PARIS
n° 7-8, séances du 23 Février et 2 Mars 1951, p.281.

GLASS G.B.J. et BOYD L.J.- La différenciation des anémies macrocytaires et le diagnostic de l'anémie pernicieuse et de la sprue en rémission par la mensuration rapide de l'absorption hépatique de Co 60 B I2 radioactif.

Am.of.Int.Méd. Août 1957. 47, n°2, 274 - 292 (bibliogr.)

GUILLEMAIN P. - Le facteur intrinsèque, son utilisation thérapeutique actuelle.

Revue du Praticien, 11 Novembre 1958, 8, n° 29. 3393-3399
(bibliogr.).

HECH F.J.- L'emploi, dans les anémies, du fer, de l'extrait de foie, de la vitamine B I2 et de l'acide folique.

Journal of the Américan Médical Association, U.I48 - Mars 1952 in Fiches Médicales, I75, XVII, Novembre 1952.

JEQUIER et HEMMELEL. - Traitement de l'anémie pernicieuse et de la myélose funiculaire - Les dangers de l'acide folique.

Praxis, Berne, 39,4 26.I.50 p.63-67

in la Semaine des Hôpitaux de PARIS, n° 68, I4.9.50 -
page 3.628 -

LAMBLING et Coll. - Deux cas d'anémie de BIERMER traités par la Vitamine B I2.

Soc. Méd. Hôp. PARIS 5 Mai 1950

in la Presse méd. n° 30 - I3 Mai 1950, p.538 -

LE GOARANT DE TROMELIN - Enquête de la "Vie Médicale" n° 2, Février 1951

LEREBoullet J. Les syndrômes neuroanémiques

La revue du praticien, n° 14, II - 5 - 53, p.991

MATHE et CHASSIGNEUX - Hématologie

La vie médicale, 1956, n° hors série, p.21-32.

WAREMBURG et PAUCHANT - Traitement de l'anémie de BIERMER

Les feuillets du Praticien, 1956, n° 153, p.265-267.

WOLF R. et BESANCON Fr. - L'avitaminose B 12 dans l'anémie pernicieuse.

Semaine des Hôpitaux, n° 36, 14-6-55, p.2098 -

Vu :
Le Président :
signé : J. BERNARD

Vu :
le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

